

Aus der Medizinischen und Nervenlinik Gießen

Direktor: Prof. Dr. Voit

**Über
klinische Erfahrungen
mit dem neuartigen Sulfonamidpräparat
„Amindan“**

DISSERTATION

**zur Erlangung des Doktorgrades
bei der Medizinischen Fakultät
der Ludwigs-Universität zu Gießen**

vorgelegt von

Wolfgang Schäfer

aus Erzhausen, Kr. Darmstadt

Gießen, im Jahr 1946

Aus der Medizinischen und Nervenlinik Gießen

Direktor: Prot. Dr. Voit

**Über
klinische Erfahrungen
mit dem neuartigen Sulfonamidpräparat
„Amindan“**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
bei der Medizinischen Fakultät
der Ludwigs-Universität zu Gießen

vorgelegt von

Wolfgang Schäfer

aus Erzhausen, Kr. Darmstadt

Gießen, im Jahr 1946

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg am 6. Mai 1947.

Referent: Professor Dr. Schwenkenbecher.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Aus der Medizinischen und Nervenlinik Gießen

Direktor: Prot. Dr. Voit

**Über
klinische Erfahrungen
mit dem neuartigen Sulfonamidpräparat
„Amindan“**

DISSERTATION

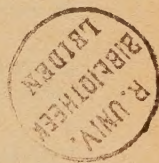
zur Erlangung des Doktorgrades
bei der Medizinischen Fakultät
der Ludwigs-Universität zu Gießen

vorgelegt von

Wolfgang Schäfer

aus Erzhausen, Kr. Darmstadt

Gießen, im Jahr 1946



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg am 6. Mai 1947.

Referent: Professor Dr. Schwenkenbecher.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Über klinische Erfahrungen mit dem neuartigen Sulfonamidpräparat „Amindan“. ¹⁾

Während die Medizin seit langem eine Reihe wirksamer Chemotherapeutica zur spezifischen Behandlung von Infektionen mit tierischen Erregern kennt, konnte man die bakteriellen Infektionen bis vor wenigen Jahren lediglich örtlich mit Desinfektionsmitteln angehen. Anfangserfolge mit therapeutischer Allgemeinwirkung waren mit Optochin und Goldsalzen erreicht worden. Jedoch bedeutete der erste Einbruch in dieses Gebiet die im Jahre 1932 durch Klarer und Mietzsch in Gemeinschaftsarbeit mit Domagk erfolgte Darstellung des *Prontosil's* (*rubrum*) aus Azofarbstoffen. Domagk konnte mit dieser Substanz eine bisher im Tierversuch noch nicht beobachtete Wirkung bei der *Streptococcensepsis* der Maus nachweisen.

Auch in der klinischen Anwendung bei Erkrankungen durch hämolytische *Streptococci* wurde die hervorragende Wirksamkeit des *Prontosil's* im *Weltschrifttum* mitgeteilt (Klee und Römer, Schreus, Long und Bliss u. a.). Bei *Coli*-infektionen der Harnwege wurde über gute Erfolge berichtet (Meissner u. a.), während bei den anderen *Coccenerkrankungen* die Wirkung experimentell und klinisch nicht befriedigend war.

Nachdem Tréfouel und Mitarbeiter nachgewiesen hatten, daß für den therapeutischen Effekt des *Prontosil's* das Vorhandensein der p—Aminobenzolsulfonamid— = Sulfanilamidgruppe maßgebend sei, die auch schon allein wirksam ist (*Prontalbin*, *Prontosil album*, *Gombardol*), setzte, auf dieser Erkenntnis fußend, eine stürmische Weiterbildung neuer Synthesen ein, um zu einem auch gegen andere bakterielle Infektionen wirksamen Präparat zu gelangen. Über diese Entwicklung wird zunächst ein kurzer geschichtlicher Abriss gegeben.

Das *Prontosil solubile*, das ebenfalls wie *Prontosil rubrum* als eine in der Aminogruppe des Sulfanilamidmoleküls substituierte Verbindung aufgefaßt werden kann, besitzt lediglich leichtere Wasserlöslichkeit und ist besser verträglich (Domagk). Aber schon die *Ulirone* (1937), die durch Substituierung an der $\text{SO}_2 \cdot \text{NH}_2$ — = Sulfonamidgruppe mit Hilfe eines Benzolsulfonamidabkömmlings entstanden sind, brachten eine Verbreiterung des therapeutischen Streuungskegels, indem sie sich besonders auch gegen *Gonococci* als wirksam erwiesen (Domagk).

Die Hypothese der Entgiftung durch Acetylierung der Sulfonamidgruppe führte zur Darstellung des *Albucids* (1938), das sich besonders gut bei *Coli*infektionen der Harnwege bewährte (Reindel, Grunke u. a.).

Etwa um die gleiche Zeit wurde durch Substituierung an der Sulfonamidgruppe mittels eines Pyridinringes die Substanz „M. & B. 693“ (May & Baker) in England synthetisiert. Sie ist identisch mit dem französischen *Dagénau* und dem deutschen *Sulfapyridin* oder *Eubasin*. Seine große Bedeutung liegt darin, daß es als erstes Sulfonamid eine überzeugende Wirksamkeit in der klinischen Anwendung bei der *Pneumococcenpneumonie* (Evans u. Gaisford, Wurm u. a.), aber auch bei *Bronchopneumonien* (Riehm, Scielounoff u. Junet u. a.) und außerdem besonders noch bei der *Meningococcenmeningitis* (Hobson u. Mac Quaide u. a.) besaß.

1) Bisher als „V 41“ bezeichnet.

Bei dem 1940 auf den Markt gebrachten Sulfathiazol (Cibazol, Eleudron) steht anstelle des Pyridin- ein Thiazolring. Es ist in seiner Wirksamkeit dem Sulfapyridin mindestens ebenbürtig, zeichnet sich aber durch weniger häufig auftretende Magenstörungen aus (Gsell u. a.), ist weniger toxisch (Restorff), neigt jedoch auch wie Sulfapyridin zum Auskrystallisieren in den Harnkanälchen (Garvin u. a.).

Eine mit einem Thiodiazolring substituierte Verbindung ist das Globucid (1941). Es führt nach Vonkennel und Kimmig kaum noch zu Nebenwirkungen, die den zuvorgenannten Präparaten eigen sind. Auch Pyrimidinderivate (Pvrimal, Debenal) wurden dargestellt.

Bei den sogenannten Sulfonen ist zwischen die SO_2 -Gruppe und den Stickstoff ein Benzolkern gestellt. Ein entgiftetes Derivat des hochtoxischen Diaminodiphenylsulfon ist das Tibatin (1941), ein Digalaktosid, das aber nur parenteral anwendbar ist.

Die Annahme, daß die Aminogruppe direkt am Benzolring gebunden sein müsse, wurde zum ersten Mal durch das Marfanil (1942) und verwandte Substanzen widerlegt; denn es ergab sich, daß auch Verbindungen, bei denen die NH_2 - oder SO_2 -Gruppe mit Hilfe eines aliphatischen Restes an den Benzolkern gebunden sind, eine therapeutisch wertvolle Wirkung entfalten können (Domagk). Auf Grund experimenteller Untersuchungen von Domagk besitzt das Marfanil einen besonders intensiven Effekt bei Gasbrandinfektionen.

Neuere Substanzen sind Irgamid und Irgafen, die dem Albucid chemisch nahe stehen, ferner die harnstoffhaltige Sulfonamidverbindung Euvernil. Ein Kombinationspräparat von Chinin und Sulfanilamid ist das Chinfortan. Es soll nach Scheller eine überlegene Wirksamkeit bei nicht durch Pneumococcen bedingten Pneumonien besitzen.

Wirkungsweise der Sulfonamide.

Domagk ging bei seinen Versuchen mit Azofarbstoffen, die zur Auffindung des Prontosils führten, von dem Gedanken aus, daß es vielleicht gar nicht erforderlich sei, die in den Körper eingedrungenen Keime restlos zu vernichten, sondern möglicherweise schon deren Schädigung ausreiche, um sie dann zur Beute der Abwehrfunktionen des Organismus werden zu lassen. Er selbst und u. a. Bürger konnten dann tatsächlich nachweisen, daß die durch die Sulfonamide oder deren Spaltprodukte primär geschädigten oder in ihrem Wachstum gehemmten Bakterien sehr leicht der Phagocytose und extracellulären Vorgängen wie Bakteriolyse, Agglutination u. a. unterliegen. Aber — hier liegt der Gegensatz zu den Desinfektionsmitteln — die Gewebszellen werden durch Sulfonamide nicht geschädigt, im Gegenteil, es findet unter deren Einwirkung eine starke Einwanderung von Leukocyten und Histiocyten in die Entzündungsstelle statt, während beim nichtbehandelten Kontrolltier die Abwehrzellen anscheinend durch die Bakterientoxine gelähmt sind. Dem Wirtsorganismus kommt also beim Zustandekommen der Sulfonamidwirkung eine entscheidende Bedeutung zu. Befindet sich der Organismus in einer reaktionslosen Phase, oder kann das Mittel infolge ausgedehnter Nekrosen, Thrombosen oder aus anderen Gründen nicht in genügender Konzentration an den Krankheitsherd heran, so muß der Erfolg ausbleiben. Übrigens gibt die erwähnte Leukocytenwanderung und deren späterer Zerfall eine Erklärung dafür, daß in manchen Fällen die eitrige Einschmelzung durch Sulfonamidbehandlung beschleunigt wird.

Einen Einblick in den feineren Wirkungsmechanismus der Sulfonamide wird durch die Arbeiten von Woods und Selbie, weitergeführt von Kuhn und Schwarz, gegeben. Danach wird die für den Bakterienstoffwechsel lebensnotwendige p—

Aminobenzoesäure (= „Vitamin H““) durch das für das Bakterium ungeeignete p— Aminobenzolsulfonamid oder seine Abkömmlinge aus ihrer cofermentartigen Bindung nach dem Massenwirkungsgesetz verdrängt. Es wird also die Wirkung der p— Aminobenzoesäure als Bakterienwuchsstoff herabgesetzt oder ganz ausgelöscht. Aber auch diese Tatsache und andere nachgewiesene Eingriffe in das Fermentsystem der Bakterien geben noch keine allgemeingültige Erklärung für den Mechanismus der Sulfonamidwirkung (Wood u. Austrian, zitiert von Domagk). Übrigens konnte Domagk diesen Antagonismus zur p— Aminobenzoesäure für Marfanil nicht nachweisen.

Nebenwirkungen (vergl. Eldahl und Heubner):

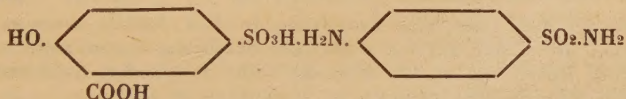
Die einzelnen Sulfonamidderivate weisen auch hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen gewisse Unterschiede auf. Nach Restorff's Tierversuchen nimmt die Toxicität in der Reihenfolge Protosil rubrum — Sulfapyridin — Sulfathiazol ab. Von großer Bedeutung ist die Höhe der Dosierung. Magen- und Darmstörungen kommen bei den meisten Sulfonamiden verhältnismäßig häufig vor, etwas seltener Cyanose infolge Hämoglobin (= Methämoglobin)- und Verdoglobulin (= Sulfhämoglobin)-Bildung, bei deren Zustandekommen außerdem die sog. Heinz'schen Körperchen in den Erythrocyten eine Rolle spielen. Die Cyanose ist fast immer gutartig, kommt allerdings bei starker Darmfäulnis oder bei gleichzeitigem Gebrauch sulfatischer Abführmittel, deren Anwendung in hohen Dosen besonders in England üblich ist (Domagk), verstärkt vor.

Vor allem bei Sulfapyridin und Sulfathiazol kann es infolge Auskrystallisierung der Substanzen selbst oder ihrer Acetylierungsprodukte zu mehr oder weniger schweren Nierenschäden kommen. Bei den Ulironen ist bei hoher Dosierung das Auftreten von hartnäckigen Neuritiden gefürchtet. Zu den seltenen Erscheinungen gehört die akute hämolytische Anämie und die Agranulocytose. Allergisch bedingt sind Exantheme und Temperaturerhöhungen (drug fever).

Die Sulfonamide haben auch einen zentralnervösen Angriffspunkt, der besonders von Marx für einen wesentlichen Teil der Sulfonamidwirkung überhaupt gehalten wird. Er kommt am deutlichsten zum Ausdruck in der antipyretischen Wirkung, die vor allem bei Sulfapyridin auffallend ist (Beeson u. Janeway). Auch die nach Sulfonamidgaben relativ häufig auftretende Nausea ist zum Teil zentral bedingt.

Während die bisher genannten Synthesen der Sulfonamide durch Eingriffe in das p— Aminobenzolsulfonamidmolekül gebildet wurden, folgt das Präparat „Amindan“ der Fa. Vial & Uhlmann, Frankfurt/Main, nicht diesem Prinzip. Hierbei tritt vielmehr 1 Molekül p— Aminobenzolsulfonamid mit 1 Molekül Sulfosalicylsäure zur Bildung eines sauren Salzes zusammen.

Konstitutionsformel:



Es enthält 44 % Sulfanilamid und ist im Gegensatz zu diesem gut wasserlöslich. Der Schwefelgehalt beträgt 16,16%. Die Tabletten, die 0,5 g der Substanz enthalten, besitzen einen Zusatz von Natriumbicarbonicum, um durch Abschwächung des Säurecharakters und durch Aufbrausen, das sich beim Auflösen in Wasser zeigt, ein angenehmes Einnehmen zu erreichen. So entsteht eine „Brause-limonade“, deren Geschmack noch verbessert wird, wenn man etwas Fruchtsaft hinzufügt (besonders für Kinder und Schwerstkranke). Die Tabletten lassen sich auch ungelöst mit einem Schluck Wasser einnehmen, ohne Widerwillen zu erregen.

Die beiden Bausteine des Amindans sind, wie erwähnt, Sulfosalicylsäure und p—Aminobenzolsulfonamid. Die pharmakologischen Eigenschaften der Sulfosalicylsäure hat Göpfert an Nagetieren untersucht. Danach besitzt diese Säure keine spezifische biologische Allgemeinwirkung, insbesondere auch nicht den antipyretischen Effekt der Salicylsäure. Die toxischen Symptome erweisen sich als reine Säurevergiftung und sind durch äquivalente Alkalimengen zu verhindern. Bei lokaler Anwendung wirkt sie je nach Konzentration adstringierend oder ätzend.¹⁾

Daher erscheint es nicht berechtigt, das Amindan (Amd.) in gewisser Beziehung in Analogie zu Salicylsäurepräparaten zu setzen. Das bestätigt auch unsere seitherige klinische Erfahrung, über die später berichtet wird.

Der zweite Baustein des Amd., das Sulfanilamid (= Prontalbin), hat im Vergleich zu seinen Derivaten nur ein begrenztes Anwendungsgebiet. Die Blutkonzentrationen, die erreicht werden können, sind nach Domagk beim Prontalbin (P.A.) erheblich höher als bei Sulfapyridin (S.P.) oder Sulfathiazol (S.Th.), wobei es nicht berechtigt ist, hieraus den Schluß auf bessere Wirksamkeit zu ziehen. Auch die Tatsache, daß P.A. am raschesten unter allen ausgeschieden wird, bedeutet nach Domagk nicht, daß es weniger toxisch ist, vielmehr zeigt der Tierversuch, daß die Giftigkeit mindestens ebenso groß ist wie die der aus P.A. entwickelten Substanzen. Nach einer Zusammenstellung von Long und Mitarbeiter (von Hegler zitiert) sind die unerwünschten Nebenwirkungen des P.A. beim Menschen abgesehen von Nierenschädigungen größer als bei S.P. oder S.Th.

Worauf beruht nun die spezielle Wirkungsweise des Amd.? Eine sichere Klärung dieser Frage muß eingehenden experimentellen Untersuchungen über den Abbau dieser Substanz im Körper und ihre Ausscheidung vorbehalten bleiben. Wir wollen hier lediglich versuchen, theoretisch gewisse Anhaltspunkte zu finden: Wenn die Sulfosalicylsäure keine spezifische Allgemeinwirkung besitzt, so scheidet die Möglichkeit aus, daß die beiden Bestandteile des Amd. — Sulfosalicylsäure und Sulfanilamid — getrennt zur Wirkung kommen und sich summieren. Auf solche Weise ließe sich bestenfalls eine therapeutische Leistungssteigerung bei Infektionen der Harnwege erklären (vergl. Fußnote). Nicht verständlich bliebe die überzeugende Wirksamkeit des Amd. bei Pneumonien, denn das Sulfanilamid zeigt ja auf diesem Gebiet keinen befriedigenden Erfolg. Man wird daher wohl annehmen müssen, daß es sich beim Amd. um eine reine Sulfonamidwirkung handelt, wobei die therapeutische Leistung der Grundsubstanz aller Sulfonamidabkömmlinge durch eine bestimmte Salzbildung gesteigert wurde — analog den anderen Derivaten, bei welchen dieses Ziel der Wirkungsverbesserung durch Abänderung (meist Substituierung) des Sulfanilamidmoleküls erreicht wurde.

Ob im Amd. auch eine Entgiftung des P.A.-Anteils angenommen werden muß, kann auf Grund unserer seitherigen Erfahrungen noch nicht entschieden werden, doch halten wir es für wahrscheinlich, da ein fast vollkommenes Fehlen von störenden Nebenwirkungen zu beobachten ist.

Das Präparat Amd. ist seit Ende 1943 an der Medizinischen Universitätsklinik Gießen in Gebrauch. Außer einem einzigen Fall, wo es intravenös injiziert wurde, kam es in Form der Tabletten zu 0,5 peroral zur Anwendung.

Da abgesehen von kurzen Gutachten noch keine Kasuistik über ein mit Amd. behandeltes Krankengut veröffentlicht wurde, erscheint es angebracht, unsere

¹⁾ Von Göpfert wurde nicht geprüft, ob der Sulfosalicylsäure eine harnantiseptische Wirkung eigen ist. Dieser Gedanke lag der Darstellung der sulfosalicylsauren Salze des Urotropins, Hexal und Neohexal, zugrunde.

seitherigen Erfahrungen mit diesem Präparat an 201 Kranken mitzuteilen, wobei wir uns bewußt sind, daß auf Grund dieses relativ kleinen Zahlenmaterials ein abschließendes Urteil über den therapeutischen Wert des Amd. noch nicht gegeben werden kann.

Im folgenden wird nun getrennt nach Krankheitsgebieten eine kritische Auswertung der Behandlungsergebnisse mit Amd. anhand von 201 Krankengeschichten unter vergleichender Heranziehung des Sulfonamidschrittmums vorgenommen.

1. Croupöse Pneumonie.

Die Letalität der croupösen Pneumonie wurde früher allgemein mit etwa 20 bis 30 % angegeben. Die Hoffnung, die man auf die Wirksamkeit des Chinins gesetzt hatte, erfüllten sich im großen und ganzen nicht (vergl. Hegler). Vor allem aus Amerika wurden gute Erfolge mit spezifischen Sera berichtet. Doch ist ihre Anwendung aus verschiedenen Gründen begrenzt. Ein heute kaum noch bestrittener großer Fortschritt wurde durch die Einführung des S.P. (Sulfapyridin) und neuerer Synthesen erzielt (vergl. Hegler).

Die Letalität konnte mit dieser Substanz erheblich gesenkt werden. Die englischen Autoren Evans und Gaisford veröffentlichten 1938 ihre Ergebnisse bei 100 Kranken mit nur 8 Todesfällen gegenüber 27 % in einer Kontrollserie. In einer neueren Arbeit geben Bürger und Zschausch bei insgesamt über 500 mit S.P. behandelten Fällen von croupöser Pneumonie eine Letalität von 14,3 % an. Bei der bereinigten Statistik mit 356 Fällen (ohne die Kranken, die gleich nach ihrer Einlieferung starben, und ohne diejenigen, bei denen die Therapie erst nach dem 5. Krankheitstag einsetzte) fiel die Sterblichkeitsziffer auf 5,9 %. Bei Globucidbehandlung waren die entsprechenden Zahlen noch etwas günstiger.

Von Hegler wurden bei einem großen Krankengut, wo die Behandlung größtenteils mit S.P., teils auch mit S.Th. (Sulfathiazol) oder Pyrimal durchgeführt wurde, ähnlich günstige Letalitätsziffern angegeben. Auch die Statistiken von Löffler und Hegglin bei S.P.- und S.Th.-Behandlung unterscheiden sich nicht wesentlich von den oben genannten.

Wir können 18 mit Amd. behandelte Fälle von croupöser Pneumonie einer Betrachtung unterziehen. Es sind außer einer Patientin von 62 Jahren die Altersgruppen von 1 bis 20 Jahren mit 2, von 21 bis 40 Jahren mit 9 und von 41 bis 60 Jahren mit 6 Fällen vertreten. Der Behandlungsbeginn lag bei 12 Kranken zwischen dem 2. und 5., bei 5 zwischen dem 6. und 10. Krankheitstag und bei einem in der 3. Krankheitswoche, d. h. also, daß $\frac{1}{3}$ der Fälle erst nach dem 5. Krankheitstag in unsere Behandlung kam.

Von den 18 Fällen kam ein Kranker ad exitum (Nr. 47):

43jähriger Patient, der am 5. Tag der Pneumonie zur Aufnahme kam. Die Temperaturen waren um 39,0, Herz und Kreislauf erheblich angegriffen. Es wurden außer Strophanthin und Kreislaufmitteln am 1. Tag 4 $\times$ 2, am 2. und 3. Tag je 3 $\times$ 2 Tabletten Amd. gegeben. Am 2. Behandlungstag ging das Fieber zurück, der Allgemeinzustand besserte sich, und die Lysis begann. Am nächsten Tag verschlechterte sich der Zustand zusehends, und es kam zum Exitus infolge Herzversagens.

Auch in diesem Fall bestand ohne Zweifel anfangs eine überzeugende günstige Beeinflussung durch die Amd.-Behandlung. Daher liegt sicher kein Versager bzw. eine Amd.-Resistenz vor. Vielleicht hätte man die Therapie auch nachts fortsetzen sollen, um so eine Dauerwirkung zu erreichen. Es scheinen hier zwei ungünstige Faktoren zusammengetroffen zu sein: einmal die späte Klinikaufnahme (5. Krankheitstag), zum anderen die allem Anschein nach besonders

hohe Virulenz der Keime. Offenbar war die Vergiftung bis zum Einsetzen der Behandlung schon so weit fortgeschritten, daß die Abwehrkräfte des Organismus, denen ja bei der Sulfonamidwirkung eine entscheidende Bedeutung zukommt, reduziert waren und die Infektion nicht mehr überwunden werden konnte. Ob dazu noch eine organische Herzkrankheit bestand, kann aus der wenig ausführlichen Anamnese nicht entnommen werden.

Im Schrifttum wird als auffallendes Zeichen der mit Sulfonamiden behandelten Pneumonie der rasche Umschwung im klinischen Bild als Zeichen einer allgemeinen Entgiftung hervorgehoben. In diesem Sinne ist auch die Entfieberung aufzufassen. Diese günstige Reaktion konnten wir auch bei unseren „A m d.-Fällen“ beobachten. Von den 17 geheilten Fällen entfieberten innerhalb der ersten 2 Behandlungstage 10 Kranke, innerhalb von 3 Tagen 5, und bei den restlichen 2 trat die Entfieberung am 6. Behandlungstag ein, wobei das eine Mal der Patient erst am 8. Tag in Behandlung gekommen war (Nr. 3) und das andere Mal eine doppelseitige croupöse Pneumonie vorlag (Nr. 38).

Dies deckt sich ungefähr mit den Angaben von Löffler und Hegglin, Bürger und Zschausch sowie Sapinski über die Entfieberung bei Behandlung mit S.P., S.Th. oder Globucid. Zwischen diesen Präparaten bestehen insofern gewisse Unterschiede, als bei S.P.-Behandlung die Entfieberung schneller eintritt, was auf die antipyretische (zentralbedingte) Komponente dieses Präparates zurückzuführen ist. Wie sich Amd. in dieser Beziehung verhält, kann noch nicht entschieden werden. Jedenfalls scheint eine besondere antipyretische Wirkung nicht vorhanden zu sein.

Die Frage, ob die Sulfonamide auch das pneumonische Infiltrat als solches beeinflussen, ist noch umstritten. Wenn auch eine gewisse Diskrepanz zwischen allgemeiner Entgiftung und Lösung der Lungenverdichtungen besteht, so wird doch deren Verzögerung durch die Behandlung jetzt im allgemeinen abgelehnt. Die meisten Autoren (Hegler, Löffler und Hegglin, Sapinski u. a.) geben überhaupt keine nennenswerte Beeinflussung des pathologisch-anatomischen Lungenprozesses durch S.P., S.Th. oder Globucid an. Bürger und Zschausch dagegen teilen mit, daß sich die Lösung der frühbehandelten Pneumonie in kürzerer Zeit vollzieht und öfters eine Kupierung gelingt. Sie errechneten an ihrem Krankengut bei S.P.- oder Globucidbehandlung eine durchschnittliche Resorptionsdauer (vom Tage der Entfieberung an gerechnet) von 11 bis 13 Tagen.

Eine entsprechende sichere Feststellung für unsere „A m d.-Fälle“ kann noch nicht getroffen werden, da infolge der damaligen kriegsbedingten Verhältnisse für diesen Zweck nicht genügend Röntgenunterlagen vorhanden sind, und außerdem die Beobachtungszeit meist nicht lange genug war. Immerhin geht aus den Krankheitsabläufen hervor, daß die Lösung jeweils kurz nach der Entfieberung einsetzte. Auch ist für einige Fälle eine Abkürzung der Lösungsdauer kaum zu bestreiten.

Es werden nunmehr 4 Fälle mitgeteilt, die hinsichtlich des therapeutischen Effektes besonders eindrucksvoll sind.

1. Fall (Nr. 3): Der 56jährige Patient kam am 8. Tag einer Oberlappenpneumonie in klinische Behandlung. Er war vom Hausarzt mit S.Th. ohne Erfolg behandelt worden. Bei der Aufnahme war der Zustand äußerst schwer. Es bestanden Delirien, die Temperaturen waren über 39°. Am 1. Tag wurden 6 g Amd. verabreicht, am 2. und 3. Tag je 1 g 4stündlich, am 4., 5. und 6. Tag je 3 g (Gesamtmenge 27 g). Am 3. Behandlungstag sank die Temperatur auf subfebrile Werte, und der Allgemeinzustand war gebessert. Am 6. Tag war der Patient entfiebert. 8 Tage später konnte er entlassen werden, nachdem röntgenologisch die Pneumonie bis auf einen kleinen Rest gelöst war.

Es ist hier besonders hervorzuheben, daß trotz der Schwere der Erkrankung und des späten Einsetzens der Therapie die Lungenentzündung 14 Tage nach Behandlungsbeginn fast vollkommen abgeheilt war.

2. Fall (Nr. 2): Schwere Unter- und Mittellappenpneumonie bei mittelschwerem Diabetes. Der 41jährige Patient kam am 4. Krankheitstag in präcomatösen Zustand zur Behandlung. Neben Herz-, Kreislauf- und antidiabetischer Behandlung wurden am 1. Tag 4,5 g, am 2. und 3. Tag je 3 g Amd. gegeben. Am nächsten Tag war der Kranke entfiebert und erholte sich rasch.

Der Wert der Amd.-Therapie wird hier bei der schweren Stoffwechselstörung deutlich vor Augen geführt.

3. Fall (Nr. 25): Allerschwerste doppelseitige Unterlappenpneumonie bei einer 40jährigen Patientin. Die Aufnahme in die Klinik erfolgte sehr spät, vermutlich in der 3. Krankheitswoche (die anamnestischen Angaben im Krankenblatt sind ungenau). Die Kranke war seither infolge der damaligen Luftkriegsverhältnisse ohne ausreichende ärztliche Versorgung gewesen. Bei der Aufnahme bestand hochgradiger Kreislaufkollaps mit starker Cyanose, die Temperatur war 38°, im Harn Eiweiß, die Blutsenkung war 95/130. Neben Herz- und Kreislaufbehandlung und Sauerstoffatmung bekam die Patientin Amd., und zwar am 1. Tag 2 g plus 4stündlich 1 g, am 2. und 3. Tag je 1 g 4stündlich (Gesamtmenge 20 g). Am 2. Behandlungstag entfieberte sie, und die akute Lebensgefahr war vorüber. 3 Tage später begann auf der linken Seite die Lösung. Die Albuminurie war inzwischen verschwunden. Der Zustand besserte sich fortlaufend. Nach 9 Tagen hatte die Blutsenkung mit 9/11 schon normale Werte erreicht. Nach weiteren 3 Tagen war das Infiltrat links nach Röntgenbefund vollkommen zurückgebildet, während rechts noch kleine Restinfiltrationen bestanden (15 Tage nach Entfieberung), so daß die Entlassung erfolgen konnte.

Zu dieser raschen Entgiftung wäre der Organismus an diesem Zeitpunkt spontan wohl nicht mehr in der Lage gewesen. Auch ist das außergewöhnlich rasche Absinken der Blutsenkung auffallend. Sie läuft im allgemeinen dem pathologisch-anatomischen Lungenprozeß parallel, bleibt also gewöhnlich längere Zeit beschleunigt (vergl. Hegler).

4. Fall (Nr. 5): Die Behandlung setzte am 3. Tag bei voll entwickeltem Krankheitsbild mit einer Temperatur von 40° ein. Die Dosierung war je 3 g Amd. 8 Tage lang. Vom 2. bis 3. Behandlungstag dauerte die Entfieberung. 6 Tage später war die Pneumonie röntgenologisch vollkommen gelöst. Auch die anfangs stark beschleunigte Blutsenkung war fast zur Norm zurückgekehrt.

Möglicherweise ist das auffallend schnelle Abheilen des Lungenprozesses darauf zurückzuführen, daß das Mittel 4 Tage über die Entfieberung hinaus gegeben wurde, während es bei den übrigen Fällen früher abgesetzt wurde. Das jugendliche Alter (21 Jahre) ist natürlich auch zu berücksichtigen.

Die Zahl der Komplikationen bei der croupösen Pneumonie wurde durch die Sulfonamidbehandlung bedeutend vermindert. Bürger und Zschausch geben bei über 500 Fällen folgende prozentualen Werte für das Auftreten von Komplikationen nach Behandlung mit S.P. an: Pleuritis exsudativa 6,9%, Empyem 3,5%, Lungenabszeß 5%, Wanderpneumonie 2,2%, Sepsis 1,8%. Bei Globucidbehandlung (123 Fälle) war nach Mitteilung der genannten Autoren die Zahl der Komplikationen etwas niedriger. Sapinski beobachtete unter 48 mit Globucid behandelten Fällen bei 6 Kranken eine Pleuritis.

Bei unseren 18 mit Amd. behandelten Fällen kam es zweimal zu Komplikationen, und zwar einmal zu einer Pectoralisphlegmone, das andere Mal zu einer trockenen Pleuritis.

1. Fall (Nr. 29): Die 44-jährige Patientin kam am 4. Tag einer doppelseitigen croupösen Pneumonie mit über 38° Fieber zur Behandlung. Nachdem 2 Tage lang je 6 g Amd. gegeben worden waren, fiel die Temperatur zur Norm. Es wurden noch für 2 Tage je 3 bzw. 2 g verabfolgt, worauf die Lysis begann. Einige Tage später entwickelte sich eine Pectoralisphlegmone, die ebenfalls mit Amd. behandelt wurde, worauf der Allgemeinzustand sich besserte. Es folgte Verlegung auf eine chirurgische Abteilung.

2. Fall (Nr. 43): Der 20-jährige Patient kam am 2. Krankheitstag in reduziertem Ernährungszustand mit fast 40° Fieber in die Klinik. Nach 13 g Amd. innerhalb von 3 Tagen entfieberte er. In der Lösungsperiode kam es zu einer fieberhaften pleuritischen Reizung, die aber keine wesentliche Beeinträchtigung der Rekonvaleszenz brachte.

Im Schrifttum wird häufig darauf hingewiesen, daß die Neigung zu Recidiven bei Sulfonamidbehandlung größer ist als bei älteren therapeutischen Methoden. Hegler, Löffler und Hegglin, sowie Bürger und Zschausch geben Zahlen zwischen 4 und 7% an. Als Ursache wird eine mangelhafte Immunisierung infolge der raschen Wirkung der Chemotherapeutica angenommen. Amd. wird sich wohl darin den anderen Sulfonamiden anschließen.

Wir beobachteten unter Amd.-Behandlung in einem Fall Recidive (Nr. 42):

44-jähriger Patient mit einseitiger croupöser Pneumonie im 3. Krankheitstag, Temperaturen über 39°. Er bekam am 1. Tag 4 g, dann 3 Tage lang je 3 g Amd. Am 2. Behandlungstag entfieberte er, und die Lösung setzte ein. Zwei Tage später begann die Temperatur infolge Rückschlags unter Beteiligung der anderen Seite wieder anzusteigen und erreichte am folgenden Tag Werte von über 39°, worauf sofort 6 g Amd. verabreicht wurden. Am nächsten Tag trat bei einer Dosierung von 3 g wieder Entfieberung ein. Zwei Tage später kam es zu einem neuen Fieberschub, nachdem am Tage zuvor ebenfalls nur 3 g gegeben worden waren. Die Menge wurde sofort wieder auf 6 g erhöht, wonach am darauffolgenden Tag (11. Krankheitstag) bei 4 g Amd. endgültige Entfieberung und Rückbildung der Infiltrate einsetzten.

Die zweimaligen Rückschläge wurden laut Krankenblatt auf die fortgesetzte „Kellerlauferei“ infolge der Luftalarne zurückgeführt. Interessant ist, daß jedes Mal nach Erhöhung der Amd.-Dosis eine prompte Besserung eintrat.

Dosierung: Allgemein wird die Sulfonamidbehandlung in Form eines Stoßes durchgeführt. Bürger und Zschausch führen für S.P. ein älteres und ein neueres, besseres Behandlungsschema an, nach denen pro Fall durchschnittlich 25,7 bzw. 30,9 g und als Ausnahmefall einmal 114 bzw. 115 g verabreicht wurden. Als Tagesmenge geben sie 4 g, dann abfallend bis 2 g, bzw. 6 g, abfallend bis 4 g an. Von Globucid werden noch größere Mengen, und zwar im Durchschnitt 45 g verabfolgt. Hegler empfiehlt für S.P., S.Th. und Pyrimal eine ähnliche Dosierung wie Bürger und Zschausch für S.P.

Bei unseren Amd.-Fällen war die Dosierung im allgemeinen wesentlich niedriger. Von den 18 Kranken wurde bei 12 ein 3- bis 4-Tage-Stoß durchgeführt mit durchschnittlich 11,8 g pro Fall. Die Tagesdosis betrug 2 bis 6 g, meist nur höchstens 4 g. Bei den restlichen 6 Kranken wurde das Mittel höchstens 9 Tage lang gegeben. Die Tagesmenge betrug 3 bis 8 g, meist nur höchstens 4 bis 6 g, die durchschnittliche Gesamtmenge 24,7 g. Zählt man alle Fälle zusammen, so bekommt man eine durchschnittliche Gesamtmenge von 16,1 g. In einem Ausnahmefall wurden insgesamt 35 g Amd. verabfolgt.

Die Höhe der Dosierung richtete sich im allgemeinen nach der Schwere der Erkrankung. Die Dauer der Behandlung war meist abhängig von dem Zeitpunkt der Entfieberung. Daß die Behandlungsdauer vielleicht einen Einfluß auf die Resorptionszeit besitzt, wurde bereits erwähnt.

Nebenwirkungen: Nach Bürger und Zschausch sowie Hegler stehen bei S.P.-Behandlung die sehr lästigen Reizerscheinungen des Magens im Vordergrund. Etwa 80 % der Kranken reagierten mit Brechreiz oder Erbrechen. Durch gleichzeitige Verabreichung von Schleimsuppen konnte der Zustand etwas gemildert werden, so daß nicht allzuoft auf parenterale Zufuhr übergegangen werden brauchte. Jedoch mußte das Mittel in einigen Fällen auch ganz abgesetzt werden. Cyanose wird nach Ansicht dieser Autoren nicht häufiger und nicht stärker als auch sonst bei der Pneumonie gefunden. Andere Nebenwirkungen sind seltener. Bürger und Zschausch beobachteten bei ihren über 500 mit S.P. behandelten Fällen einmal Lähmungserscheinungen, zweimal ein Exanthem, einmal Fieberanstieg und einmal eine Agranulocytose. Bei 2 Kranken kam es zu einer massiven Hämaturie. Im Gegensatz zu diesen Autoren gaben 1938 in England Evans und Gaisford bei $\frac{1}{4}$ der intensiv mit S.P. (25 g) behandelten Fälle Cyanose an und führten sie auf Methämoglobinbildung zurück.

Bei S.Th. sind, wie schon erwähnt, die Magenstörungen nicht so häufig. Der Däne Roelsen beschreibt Erbrechen und Übelsein bei 23 % der Kranken; Harnbluten: makroskopisch bei 2,3 mikroskopisch bei 8,3 %; Exanthem bei 4,6 und drug fever bei 3,2 %.

Bei Globucid wurden von Bürger und Zschausch bei bisher 123 Fällen keine störenden Nebenerscheinungen beobachtet. Sapinski fand bei 48 Globucidfällen lediglich zweimal ein Exanthem.

Bei unserer A.m.d.-Behandlung kam es in keinem Falle zu irgendwelchen Nebenwirkungen.

Bei der kritischen Beurteilung unserer mit A.m.d. behandelten Pneumonie-Fälle ist die Tatsache, daß $\frac{1}{3}$ davon erst nach dem 5. Krankheitstag in Behandlung kam, besonders zu beachten. Die Bedeutung des frühen Einsetzens der Therapie für den Erfolg wird im Schrifttum immer wieder betont. Dies kommt auch in dem erheblichen Unterschied zum Ausdruck, der zwischen den Ziffern der rohen und der bereinigten Statistiken besteht, wobei bei letzteren (u. a.) die späten Fälle ausgeschaltet sind.

Es sollen noch einmal kurz unsere Erfolge mit A.m.d. in der Behandlung der croupösen Pneumonie zusammengefaßt werden. Von den 18 Kranken starb einer, während die übrigen günstig beeinflusst wurden: Der Organismus wurde rasch entgiftet, welches in der Entfieberung und der Besserung des Allgemeinzustandes zum Ausdruck kam; man hat den Eindruck, daß die Lösung der Lungenverdichtungen beschleunigt herbeigeführt und ihre Dauer wenigstens zum Teil abgekürzt wurde. Als wichtiger Maßstab für den Wert einer Therapie gilt auch die Zahl der Komplikationen; solche traten in 2 Fällen auf. Recidive wurden einmal beobachtet.

Es ergeben sich demnach bei der croupösen Pneumonie für A.m.d. therapeutische Ergebnisse, die denjenigen der gebräuchlichsten Sulfonamide mindestens gleichwertig sind. Das Fehlen von Nebenwirkungen bedeutet eine Überlegenheit gegenüber S.P. und S.Th. A.m.d. ist in dieser Beziehung etwa an die Seite des Globucids zu stellen. Auch ist zu betonen, daß die Dosierung auffallend niedrig gehalten werden konnte.

2. Bronchopneumonien.

(ausschließl. Grippe- und Masernpneumonie.)

Bürger und Zschausch geben an, daß bei Bronchopneumonien die Wirksamkeit der Sulfonamide noch umstritten ist. Doch liegen im Schrifttum zahlreiche diesbezüglich bejahende Mitteilungen vor. Riehm sah bei 23 Erwachsenen mit dieser Erkrankung, die mit S.P. behandelt wurden, meist rasche Besserung des subjektiven Befindens und Fieberabfall. 2 Fälle, die außerdem noch eine Myodegeneratio cordis hatten, starben. Ab und zu traten nach Absetzen des Mittels Recidive auf, die jedoch durch erneute Gaben glatt behoben werden konnten. Sciclounoff und Junet (Schweiz) hatten mit S.P. unter 20 Fällen 15 mal einen guten und 3 mal einen fraglichen Erfolg, 2 starben. Mac Sweeney (von Hegler zitiert) teilte mit, daß von ihren Kranken in Irland die Sterblichkeit der Bronchopneumonie von früher 40 % auf 9,5 % durch S.P.-Behandlung abfiel.

Wir können auf 35 mit Amd. behandelte Fälle zurückblicken. Sie verteilen sich auf folgende Altersgruppen: unter 20 Jahren: einer; von 21 bis 40 Jahren: 10; von 41 bis 60 Jahren: 14; von 61 bis 80 Jahren: 9; über 80 Jahre: einer (83 Jahre).

Bei 23 Kranken, d. s. 65,7 %, kam es während oder unmittelbar nach der Behandlung zum Fieberabfall, Besserung des Allgemeinzustandes und beginnender Rückbildung der Infiltrationen. 2 Fälle, d. s. 5,7 %, wurden nur gebessert; 8, d. s. 22,9 %, zeigten keine eindeutige Reaktion auf die Amd.-Behandlung; 2, d. s. 5,7 %, starben. Selbstverständlich sind diese Prozentangaben bei dem kleinen Zahlenmaterial nur mit großem Vorbehalt zu verwerten.

Betrachten wir zunächst die mit sehr günstigem Erfolg behandelten 23 Kranken.

Von diesen sind wieder 19 Fälle hervorzuheben, die innerhalb von 3 Tagen nach Behandlungsbeginn entfieberten. 2 Beispiele seien genannt:

1. Fall (Nr. 11): Der 43jährige Patient kam mit einer konfluierenden Bronchopneumonie, die als Komplikation bei einem frischen nephritischen Schub im Rahmen einer chronischen Nephritis aufgetreten war, in die Klinik. Die Temperaturen waren über 40°. Es wurden sofort 1 g Amd. und an den beiden folgenden Tagen 4 bzw. 3 g gegeben. Am 2. Behandlungstage fiel das Fieber zur Norm. 2 Tage später war die Lunge klinisch ohne krankhaften Befund. Die Nierenerscheinungen wurden durch das Mittel nach keiner Richtung hin beeinflusst.

2. Fall (Nr. 24): Schwere, ausgedehnte Bronchopneumonie bei einer 76jährigen Patientin mit über 39° Fieber. Es wurden 3 Tage lang je 4 bzw. 3 und 3 g Amd. verabreicht. Nach den ersten 4 g sank die Temperatur lytisch. Die Patientin erholte sich rasch.

Bei den übrigen 4 der 23 Fälle mit Bronchopneumonie war die Entfieberung nicht ganz so prompt, jedoch wurde die Erkrankung auch hier entscheidend günstig beeinflusst.

Dabei handelte es sich zweimal um Kranke über 70 Jahre (Nr. 36 und 37); einmal war eine Hirnblutung vorausgegangen (Nr. 40), und bei einer weiteren Kranken hatte sich die Bronchopneumonie auf der Grundlage eines Bronchialasthmas entwickelt, wobei möglicherweise Bronchiektasen mitspielen (Nr. 20).

Die folgenden 2 Fälle wurden nur gebessert:

1. Fall (Nr. 49): Die 23jährige Patientin machte zunächst eine nicht besonders schwer verlaufende Diphtherie durch. Am 9. Tag der Erkrankung wurde eine

Bronchopneumonie mit hohen Temperaturen manifest, die mit Globucid behandelt wurde, das aber nur eine leichte Fiebersenkung herbeiführte, ohne die Lungenerscheinungen zu beeinflussen. Etwa 2 Wochen später, als die seither subfebrilen Temperaturen sich um 38° bewegten, wurde ein 3tägiger Amd.-Stoß mit je 4 bzw. 3 und 3 g durchgeführt, worauf das Fieber leicht zurückging. Die Infiltrationen lösten sich nur langsam. Ein weiterer Versuch mit Globucid brachte ebenfalls keine einschneidende Änderung des sich allmählich bessernden Krankheitsbildes.

Es ist anzunehmen, daß bei diesem Fall die Abwehrkraft des Körpers infolge der durchgemachten Diphtherie herabgesetzt war. Auch bleibt offen, ob nicht eine länger fortgesetzte Amd.-Verabreichung erfolgreicher gewesen wäre.

2. Fall (Nr. 45): Doppelseitige Bronchopneumonie auf der Grundlage schwerer Bronchiektasen bei einem 35jährigen Patienten. Herz und Kreislauf waren erheblich angegriffen, und es begann sich ein Lungenödem zu entwickeln. Zunächst wurde ein Aderlaß vorgenommen und 4 g Amd. gegeben. Am nächsten Tag trat Entfieberung ein, und der Allgemeinzustand besserte sich wesentlich. Nach weiteren 3 g Amd. wurde das Mittel schon abgesetzt. Eine Änderung der Infiltrationen zeigte sich nicht. Die Temperaturen wurden wieder etwas unruhig. Zwei Wochen nach dem ersten Amd.-Stoß flackerte der Prozeß wieder auf, die Temperaturen stiegen auf über 38° an und zeigten morgendliche Remissionen. Eine erneute Amd.-Behandlung war ohne jeden Erfolg.

Daß bei Bronchiektasen schwerer ein Erfolg zu erreichen ist, wird wohl daran liegen, daß die in den veränderten Bronchien schlecht angreifbaren Erreger den Prozeß unterhalten. Wahrscheinlich spielt auch die besondere Art der Keime (u. a. Fäuliserreger) eine Rolle. So vermutet Hegler, daß manche Versager des S.P. bei Pneumonien auf das Vorliegen einer Infektion mit anaeroben Streptococci zurückzuführen sind. Experimentelle Unterlagen über die Wirkung der Sulfonamide bei dieser Art von Anaerobiern liegen nicht vor.

Bei den nun folgenden 8 Kranken ist — abgesehen von 2 Fällen (Nr. 51 und 57), bei denen lediglich eine geringe Temperatursenkung eintrat, — keine eindeutige Einwirkung auf die Erkrankung festzustellen. Immerhin ist sicher bei einigen dieser Fälle allein die Tatsache, daß die Krankheit überhaupt überstanden wurde, zu Gunsten der Amd.-Behandlung zu bewerten.

Unter diesen 8 Fällen wurden 4 im Anschluß an den Amd.-Stoß mit S.Th. oder Globucid ebenfalls ohne deutlichen Erfolg behandelt:

Zweimal bildeten Bronchiektasen bzw. Bronchialasthma die Grundlage (Nr. 52 und 56), einmal handelte es sich um eine beidseitige Bronchopneumonie nach Magenoperation mit stark reduziertem Hämoglobin (Nr. 50) und das andere Mal um einen besonders schweren doppelseitigen Prozeß (Nr. 51).

Bei den übrigen 4 Fällen lag

einmal eine doppelseitige Bronchopneumonie mit verzögerter Reaktionsweise des Organismus vor (Nr. 53), bei einem 2. Fall war vermutlich infolge des hohen Alters (83 Jahre) die Abwehrkraft herabgesetzt (Nr. 54), bei einem weiteren bestand gleichzeitig eine rheumatische Polyarthrit (Nr. 55), und bei einem anderen ging die Bronchopneumonie von Bronchiektasen aus (Nr. 57).

In allen diesen 8 Fällen, bei denen meistens nur 3 Tage lang je 3 bis 4 g Amd. verabreicht wurden, ist in Erwägung zu ziehen, ob nicht der Versuch einer protrahierten Behandlung angezeigt gewesen wäre.

Im folgenden werden die 2 Todesfälle beschrieben:

1. Fall (Nr. 46): Bei dem 63jährigen Patienten bestand ein mittelschwerer Diabetes und eine rekurrierende Endocarditis. Interkurrent trat eine diffuse Bronchopneumonie auf. Der Zustand war sehr ernst, die Temperaturen lagen um 38,5°. Am Schluß der 3tägigen Amd.-Behandlung (10 g) trat Entfieberung ein, ohne daß sich Allgemeinzustand und Lungenbefund änderten. 3 Tage später stiegen die Temperaturen erneut auf 39° an. Es wurde noch einmal die gleiche Amd.-Menge gegeben. Im Laufe des 2. Behandlungstages fiel das Fieber wieder zur Norm. Jedoch kam es am nächsten Tag unter den Zeichen des Herzversagens zum Exitus.

2. Fall (Nr. 48): Der 66jährige Patient kam mit einem schweren Herzmuskelschaden und Insuffizienzerscheinungen in die Klinik. In den ersten Tagen entwickelte sich auf der Grundlage einer Stauungsbronchitis eine Bronchopneumonie mit 38,5° Fieber. Es wurden neben einer Strophanthinbehandlung am 1. Tag 1, am 2. und 3. Tag je 3 g Amd. verabreicht. Am 2. Behandlungstag fiel die Temperatur auf subfebrile Werte. Die Lungenerscheinungen bildeten sich, vermutlich infolge der kardialen Stauung, nur wenig zurück. Nach knapp einem Monat kam es zu einer Hirnembolie, die zum Tode führte.

Diese beiden Todesfälle können wegen der Grundkrankheiten nicht als echte Versager bewertet werden.

Komplikationen traten bei einem Fall auf, und zwar handelte es sich um die schon vorher kurz erwähnte postoperative Bronchopneumonie (Nr. 50); der Patient fieberte nicht ab, und es kam zu einem Pleuraempyem und einer Thrombophlebitis.

Recidive wurden in 3 Fällen beobachtet:

1. Fall (Nr. 4): Der 68jährige Patient hatte wahrscheinlich eine Manganschädigung der Lunge. Die recidivierenden bronchopneumonischen Prozesse ergriffen abwechselnd beide Seiten. Zwei der hochfieberhaften Schübe wurden mit Amd. behandelt, worauf jedesmal die akuten Erscheinungen prompt zum Abklingen kamen, ohne aber begreiflicherweise zu einer Dauerheilung zu führen.

2. Fall (Nr. 26): Die Bronchopneumonie trat interkurrent bei einer 58jährigen Patientin mit Polyarthritis rheumatica und Lebercirrhose auf. Auf 10 g Amd. hin trat Entfieberung ein, und der Lungenbefund besserte sich rasch. Nach mehr als zwei Wochen flackerte der Prozeß wieder auf und war jetzt von einer leichten Pleuritis begleitet. Durch 4 g Amd. wurde eine Kupierung sämtlicher Erscheinungen an der Lunge erreicht.

Der 3. Fall (Nr. 45), bei dem Bronchiektasen zugrunde lagen, wurde bereits bei der Gruppe der „gebesserten Fälle“ abgehandelt.

Die Dosierung war noch niedriger als bei der croupösen Pneumonie. In den meisten Fällen wurde ein 3-Tage-Stoß von je 4 bzw. 3 und 3 g durchgeführt. Einmal wurden 20 g verabreicht, während sonst die Menge von 10 g selten überschritten wurde. Bei einem Fall wurde das Mittel parenteral gegeben:

Dem Patienten (Nr. 4) wurden 3 Tage lang je 5 ccm Amd. intravenös injiziert. Schon nach der ersten Einspritzung fielen die Temperaturen zur Norm, und das Allgemeinbefinden besserte sich. Störungen wurden nicht beobachtet.

Wenn auch im allgemeinen die von uns verabreichten Mengen an Amd. ausreichten, um einen genügenden Effekt zu erzielen, so hat man doch den Eindruck, daß bei einigen Fällen die Ergebnisse bei höherer Dosierung noch besser gewesen wären.

Nebenwirkungen wurden in 2 Fällen beobachtet:

Bei einer Kranken wurde Amd. nach einer einmaligen Tagesmenge von 4×2 Tabletten wegen „Unverträglichkeit“ (vermutlich Magenstörungen) abgesetzt; hier spielte möglicherweise die bestehende Lebercirrhose eine Rolle (Nr. 26 s. o.). Bei einem 2. Fall (Nr. 51) trat Cyanose auf, nachdem 10 g innerhalb von 3 Tagen verabreicht worden waren; es hatte jedoch schon vorher Dyspnoe und — wenn auch im Krankenblatt nicht vermerkt — wohl Cyanose bestanden.

Es erscheint also bei beiden Fällen fraglich, ob dem Amd. hinsichtlich der Nebenwirkungen überhaupt eine ursächliche Bedeutung zukommt.

Es sei hier noch erwähnt, daß ein Patient (Nr. 13), bei dem Globucid wegen „Unverträglichkeit“ abgesetzt werden mußte, anschließend Amd. ohne Beschwerden nehmen konnte.

Überblickt man unsere Ergebnisse, so läßt sich feststellen, daß mit Amd. auch bei den Bronchopneumonien überzeugende Erfolge erzielt wurden. Sie übertreffen etwas die Angaben über S.P. aus den angeführten Arbeiten. Es sei darauf hingewiesen, daß wir bei höherer Dosierung, wie sie bei anderen Sulfonamiden üblich ist, wahrscheinlich zu noch besseren Ergebnissen gekommen wären.

3. Grippale Infekte.

Bei der experimentell erzeugten Grippevirusinfektion stellten Climenco u. Mitarbeiter eine Wirksamkeit des Ullron C fest. (Zitiert von Domagk). Ob dem eine praktische Bedeutung zukommt, ist noch nicht entschieden. Die letzten Jahre gaben kaum Gelegenheit, schwere echte Grippe zu beobachten. Hegler führt Sigg an, der bei Grippe mit S.Th. rasche Entfieberung und Besserung des Allgemeinzustandes herbeiführen konnte. Bei Grippepneumonien sind mit Sulfonamiden günstige Resultate zu erwarten, da es sich erfahrungsgemäß meist um sekundäre Cocceninfektionen handelt. So konnten Leitinger und Mitarbeiter (von Hegler zitiert) bei einer Reihe von Grippepneumonien unter frühzeitiger Anwendung von S. Th. durchweg sehr gute Beeinflussung feststellen.

Wir können über 13 Fälle berichten, die mit Amd. behandelt wurden. Inwieweit es sich dabei um echte Grippe im streng klinischen Sinne handelte, kann nicht sicher gesagt werden. 3 Fälle seien als Beispiele angeführt:

1. Fall (Nr. 140): 15jähriger Patient, der vor mehreren Tagen mit Fieber, Halsschmerzen und starkem Husten erkrankte; dabei bestand schweres Krankheitsgefühl. Bei der Aufnahme in unsere Klinik lagen die Temperaturen um $38,5^{\circ}$. Es waren vor allem eine diffuse Bronchitis und beginnende Infiltrationen im rechten Oberlappen nachzuweisen, sodaß die Diagnose „beginnende Grippepneumonie“ gestellt wurde. Es wurden am 1. Tage 1, am 2. und 3. Tage je 3 g Amd. verabreicht. Am 2. Behandlungstag ging die Temperatur zurück, und am folgenden Tag war die Norm erreicht. Die Lungenerscheinungen verschwanden in den nächsten Tagen vollkommen.

2. Fall (Nr. 134): Die 19jährige Patientin erkrankte plötzlich mit hohem Fieber, Schüttelfrost und Rückenschmerzen. Bei der Aufnahme in die Klinik wurde die Diagnose „schwerer grippaler Infekt“ gestellt. Am 4. Krankheitstag waren die Temperaturen noch um 39° , eine Rötung des Rachens und eine Bronchitis konnten nachgewiesen werden. Nach einem anschließenden 3tägigen Amd.-Stoß mit 10 g heilte die Grippe prompt ab.

3. Fall (Nr. 141): Bei der 18jährigen Patientin handelte es sich um das Bild eines grippalen Infektes mit meningealen Reizungen, hohen Temperaturen und Bronchitis. Durch 13 g Amd. konnte keine Änderung erreicht werden, während die anschließende Pyramidon-Behandlung die Heilung herbeiführte.

Es wurde also bei 2 Fällen ein promptes Abklingen erreicht; wobei beim ersten eine beginnende Pneumonie kupert wurde; eine Kranke sprach auf die Behandlung nicht an.

Die übrigen 10 Fälle mit sogen. grippalen Infekten, bei denen in der Mehrzahl Bronchitis und Katarrh der oberen Luftwege bestand, entfieberten während der meist 3 täglichen Amd.-Behandlung; das Allgemeinbefinden besserte sich, und die anderen Erscheinungen verschwanden. Komplikationen traten nicht auf. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Auf einen Fall eines 20jährigen Diabetikers (Nr. 132) sei besonders hingewiesen:

Bei der Aufnahme bestand ein präcomatöses Bild mit Ketonurie. Drei Tage später, als die diabetische Stoffwechsellaage durch Insulin und Haferdiät noch nicht wesentlich gebessert war, kam es zu einem grippalen Infekt mit Temperaturen um 38,5°. Nach 6 g Amd. innerhalb von 2 Tagen klang der Infekt komplikationslos ab.

Die Frage des therapeutischen Effektes des Amd. bei grippalen Infekten kann noch nicht sicher entschieden werden. Naturgemäß klingt diese Erkrankung häufig ohne besondere Behandlung ab. Jedoch ist für eine Reihe von Fällen die therapeutische Beeinflussung recht überzeugend. Auch ist anzunehmen, daß die Gefahr des Auftretens von Komplikationen herabgesetzt wird.

4. Sonstige infektiöse Erkrankungen der Atmungsorgane.

Pneumonisches Restinfiltrat und chronische Pneumonie:

Nach Domagk sprechen chronische Prozesse gewöhnlich weniger gut auf Sulfonamide an, da die erforderliche Reaktionsbereitschaft des Organismus hierbei nicht so ausgeprägt ist wie im akuten Stadium.

Unsere beiden mit Amd. behandelten Fälle von Restinfiltrat nach mehrere Wochen zurückliegender Pneumonie sind bemerkenswert, weil die Abheilung deutlich beschleunigt wurde. Davon sei ein Fall als Beispiel angeführt (Nr. 23):

Die 60jährige Patientin hatte eine rechtsseitige Unterlappenpneumonie durchgemacht, die offenbar nicht ganz ausgeheilt war. Fünf Wochen später trat Verschlimmerung ein (Fieber und Husten), so daß Einweisung in unsere Klinik erfolgte. Die Temperaturen waren über 38°, röntgenologisch wurde ein Restinfiltrat im rechten Untergeschoß nachgewiesen. Es wurden 10 g Amd. innerhalb von 3 Tagen verabreicht. Schon nach dem 1. Behandlungstag fielen die Temperaturen zur Norm. Das Infiltrat löste sich im Laufe einer Woche weitgehend.

Es folgen 2 Fälle von chronischer Pneumonie, bei denen jedoch eine Tuberkulose nicht sicher ausgeschlossen wurde:

1. Fall (Nr. 41): 51jähriger Patient mit chronischer Pneumonie beiderseits. Temperaturen subfebril, Blutsenkung stark beschleunigt, Kreislauf schlecht. Am 1. Tag wurde 2stündlich 1 g Amd. verabfolgt, am 2. bis 4. Tag je 3 g. Am 2. Tag war die Temperatur normal. Allgemeinzustand und Lungenbefund besserten sich wesentlich. 12 Tage später war die linke Lunge klinisch frei, während rechts kein deutlicher Rückgang der Verdichtung festzustellen war. Auch blieb die Blutsenkung hoch.

2. Fall (Nr. 44): Bei einem 37jährigen Patienten wurde röntgenologisch ein Lungeninfiltrat nachgewiesen. Die Differentialdiagnose zwischen chronischer Pneumonie und Tuberkulose war wegen vorzeitiger Entlassung des Kranken nicht möglich. Nach 10 g Amd. gingen die subfebrilen Temperaturen zurück, stiegen aber am nächsten Tag wieder an. 4 Tage später wurden erneut Amd. und außerdem Anastilinjektionen gegeben, worauf das Fieber wieder abfiel. Das Infiltrat hatte sich verkleinert.

Diese Fälle sprechen dafür, daß auch chronische unspezifische Lungenprozesse durch Amd. günstig beeinflußt werden können.

Bei 2 Fällen mit multiplen infizierten Lungeninfarkten (Nr. 175 und 176) wurde durch die übliche Amd.-Behandlung die Temperatur etwas gesenkt und der Zustand gebessert. Einige Tage später kam es zu einer tödlichen akuten Lungenembolie.

Bei einem Fall von Infarktpneumonie bei dekompensiertem Mitralklappenmangel (Nr. 177) wurden ebenfalls Temperaturrückgang und Besserung des Allgemeinzustandes erreicht, aber keine Beeinflussung des Lungenbefundes festgestellt. Über eine Wirksamkeit der Sulfonamide bei unspezifischen nichteitrigen Pleuritiden liegen im Schrifttum m. W. keine Mitteilungen vor.

Unsere 3 Fälle (Nr. 150, 152 und 153), bei denen zweimal eine pneumonische und einmal rheumatische Genese angenommen wurden, reagierten auf einen Amd.-Stoß lediglich mit geringer Temperatursenkung.

Grunke (zitiert von Hegler) beschreibt bei para- und metapneumonischem Erythema sehr gute Erfolge mit einer in Intervallen durchgeführten intrapleuralem Globucid-Behandlung nach vorheriger Abpunktion; per os werden Behandlungstöße eingeschaltet. Sapinski konnte mit der gleichen Methode 2 Fälle innerhalb von 4 bis 6 Wochen heilen.

Bei unseren 2 Fällen von Pleuraempyem (Nr. 154 und 155) wurde nur ein einmaliger Stoß mit Amd. durchgeführt. Es war keine Wirkung festzustellen.

Tuberkulose: Nach Domagk besitzt von den Sulfonamiden praktisch nur das S.Th. in vitro und am infizierten Tier in sehr großen Dosen eine Hemmungswirkung auf Tbc.-Bazillen. Beim Menschen wurde bisher keine Beeinflussung rein tuberkulöser Prozesse festgestellt. Bollinger konnte bei mischinfizierten Fällen u. U. Erfolge mit S.Th. erzielen. Auch Hegler bestätigte dies auf Grund eigener Erfahrungen und von Schrifttumsmitteilungen.

Von unseren 3 Tuberkulosefällen wurde bei einer Kranken mit geschlossener Lungentuberkulose und starker Bronchitis (Nr. 156) letztere und das Allgemeinbefinden durch 12 g Amd. gebessert. Bei einem Fall mit spezifischem Pleuraexsudat (Nr. 151) kam es nach 10 g Amd. zu vorübergehender Senkung der Temperaturen von 39 auf 38°. Bei einer Kranken mit tuberkulöser Meningitis (Nr. 157) war nach Gaben von 31 g Amd. außer einem angedeuteten vorübergehenden Temperaturrückgang keine Änderung festzustellen.¹⁾

Die Behandlungsdauer war zu kurz, um ein einwandfreies Urteil über die Wirksamkeit des Amd. auf diese Tbc.-Fälle abgeben zu können. Das beim 1. Fall erzielte Ergebnis sprach für die Beeinflussung einer Sekundärinfektion im Sinne einer unspezifischen Bronchitis. Beim 2. und 3. Fall muß an eine rein antipyretische Wirkung des Amd. gedacht werden.

5. Infektiöse Erkrankungen der Harnwege.

Schon am Anfang der Sulfonamidära wurde über gute Erfolge mit Prontosil bei Cystitis und Pyelitis berichtet (Meissner, Bürgers u. a.). Später wurde dieses Mittel hauptsächlich durch Albucid verdrängt, das besonders gut vertragen wurde. Grunke erreichte mit Albucid bei insgesamt 333 entsprechenden Fällen eine volle Heilung, d. h. negativen Urinbefund, Sterilität des Harns und Beschwerdefreiheit in 86,6 %. Bei den 247 reinen Colifällen, die größtenteils chronische Cystitiden darstellten, lag die Heilungsziffer bei 90 %. Die Coccenerkrankungen

1) Über mit Amd. behandelte Fälle von Meningococcenmeningitis verfügen wir seither noch nicht.

sprachen weniger gut an, besonders schlecht Enterococcen. Auch bei den sogen. sterilen Pyurien war der Erfolg nur mittelmäßig. Reinfektionen traten unter 261 beobachteten Fällen 21 mal auf. Bei komplizierten Fällen waren die Ergebnisse nicht befriedigend. Es wurden im allgemeinen Behandlungsstöße über 6 bis 8 Tage mit 16 bis 28 g durchgeführt, die gegebenenfalls wiederholt wurden. Die Verträglichkeit war gut.

Reindel fand unter 21 mit Albucid behandelten Colifällen bei 19 Sterilität des Harns und Beschwerdefreiheit. Die Dosierung war ähnlich wie bei Grunke. Bei chronischen Fällen wurde die Behandlung nach mehrtägigem Abstand wiederholt. Komplizierte Fälle konnten nicht durchschlagend beeinflußt werden. Nebenwirkungen waren selten, 5% von über 100 Kranken reagierten mit Appetitlosigkeit, einmal wurde ein Exanthem beobachtet. — In diesem Zusammenhang sei noch angeführt, daß Fluch und Leiting 2 Fälle von Schwangeren beschrieben, bei denen nach Albucidverabreichung (3×2 bis 3 Tabletten über 3 bis 4 Tage) Methämoglobinbildung und schwerer Ikterus auftraten. Auch Doxiades fand nach Albucid Methämoglobinbildung.

Wir können über 21 mit Amd. behandelte Fälle von Harnwegeinfektionen berichten. Es handelt sich mit einer Ausnahme um Frauen. Es muß vorausgeschickt werden, daß infolge kriegsbedingter Schwierigkeiten nicht überall eine Keimbestimmung durchgeführt werden konnte. Aus diesem Grunde wird die Heilung nach dem Urinbefund und der Beschwerdefreiheit festgelegt. Jedoch können dabei die sogen. sterilen Pyurien nicht ausgeschlossen werden.

Um wegen des großen Anteils an Fällen, die durch andersartige Veränderungen der Harnorgane oder andere ins Gewicht fallende Krankheiten kompliziert waren, kein falsches Bild aufkommen zu lassen, soll eine entsprechende Unterteilung vorgenommen werden. Zunächst sollen die 12 unkomplizierten Fälle, d. h. reine Fälle von Cystitis oder Pyelitis, betrachtet werden.

Von diesen kam es bei 10 Kranken auf die Amd.-Behandlung hin zu vollkommener Heilung, und es wurde, soweit daraufhin nachgesehen, Keimfreiheit des Harns erreicht. 2 Beispiele seien angeführt:

1. Fall (Nr. 184): Akute Cystopyelitis bei einer 21jährigen Patientin. Temperaturen subfebril, Blutsenkung stark beschleunigt. Im Harn reichlich Leukocyten, Epithelien und Bakterien. Es wurden am 1. Tag 4, vom 2. bis 7. Tag je 3 g Amd. verabreicht. Am 2. Behandlungstag sanken die Temperaturen zur Norm. Am folgenden Tag war der Urin keimfrei und ohne sonstige pathologischen Bestandteile. Die Patientin hatte kaum noch Beschwerden; kurze Zeit später waren sie gänzlich behoben. Die Blutsenkung ging ebenfalls zurück.

2. Fall (Nr. 186): Cystoskopisch nachgewiesene ulceröse Cystitis, durch Colibakterien unterhalten. Amd. wurde 6 Tage lang gegeben, und zwar am 1. Tag 4, dann täglich 3 g. Daraufhin war der Harn steril und die Patientin beschwerdefrei.

Bei den restlichen 2 der 12 unkomplizierten Fälle wurden zwar eine deutliche Besserung des Harnbefundes und der Beschwerden, aber keine vollkommene Heilung erreicht.

Es handelte sich dabei einmal um eine chronische Pyelitis (Nr. 197), das andere Mal um eine chronische Trigonumcystitis durch Enterococcen Nr. 198) — die ja auch Albucid gegenüber resistent sind.

In diesen beiden Fällen wurde lediglich ein einmaliger 3-Tagestoß mit insgesamt 9 bzw. 10 g durchgeführt, sodaß ein Urteil über den Wert der Therapie nur mit Vorbehalt gegeben werden kann.

Bei den mit vollem Erfolg behandelten Kranken wurde das Mittel in 4 Fällen 3 Tage lang gegeben, und zwar pro Fall 10 bis 18 g. Bei den weiteren 6 Fällen war die Behandlungsdauer 5 bis 7 Tage. Meistens wurde mit 4 g begonnen und am 2. Tage auf 3 g heruntergegangen. Mit Ausnahme der folgenden 2 Fälle erfolgte keine Wiederholung des ersten Behandlungsstoßes:

Bei einer Kranken mit einer akuten Pyelitis (Nr. 185) hatte ein 5-Tagestoß mit zusammen 16 g nicht ausgereicht, um einen vollen Erfolg herbeizuführen. Durch weitere 10 g nach 4tägiger Pause trat dann endgültige Heilung ein. Ähnlich lagen die Verhältnisse bei einem Fall von chronischer Cystopyelitis (Nr. 192).

Als nächste Gruppe folgen die 9 komplizierten Fälle. Davon wurde bei 4 Kranken mit Amd. ein guter Erfolg erzielt:

Bei einem Fall (Nr. 188) wurde eine chronische Cystitis bei einem Bronchuskarzinom im Endzustand durch eine 4tägige Amd.-Behandlung ausgeheilt. Bei 2 weiteren Kranken (Nr. 194 und 195) wurden begründete cystitische Beschwerden bei chronischer Nephritis behoben. Bei einem Fall von infiziertem Blasentumor (Nr. 200) wurden die hohen Temperaturen zum Abfallen gebracht.

2 Fälle wurden gebessert:

Bei einer Kranken mit Cystitis bullosa und Cystenniere (Nr. 196) kam es nach 10 g Amd. zu vorübergehender Keimfreiheit. Eine Kranke mit chronischer Cystopyelitis und mittelschwerem Diabetes (Nr. 199) war zunächst mit Albucid ohne Erfolg behandelt worden; nach 2 Stößen von je 10 bzw. 12 g Amd. im Abstand von 5 Tagen wurden Harnbefund und Beschwerden wesentlich gebessert.

3 Kranke zeigten keine Reaktion auf die Amd.-Behandlung:

Es handelt sich einmal um eine Pyonephrose (Coli), wobei später die Niere entfernt wurde (Nr. 201). Bei einer anderen Kranken (Nr. 202) bestand außer einer chronischen Cystitis eine Polyarthrits rheumatica; die Cystitis zeigte sich auch gegenüber der im Anschluß an den Amd.-Stoß durchgeführten Spülbehandlung mit Borsäurelösung als sehr hartnäckig.

Bei einer weiteren Kranken (Nr. 203) handelte es sich um eine Cystitis granularis bei angeborener Pulmonalistenose.

Auch bei diesen 3 Fällen wurde nur eine einmalige Behandlung mit 12 bis 18 g Amd. durchgeführt.

Die Höhe der Dosierung (bei den komplizierten und unkomplizierten Fällen) war pro Fall durchschnittlich 16,1 g (totale Menge), sie liegt also niedriger als bei Albucid. Störende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Gibt man die mit Amd. erzielten Heilungsziffern im Hundertsatz an — wenn auch das eigentlich wegen der kleinen Anzahl nicht statthaft ist —, so kommt man auf 66,7 %. Das würde also ein schlechteres Ergebnis bedeuten, als für Albucid in den angeführten Arbeiten mitgeteilt wurde. Jedoch ist diese Unterlegenheit nur eine scheinbare. Man muß die Fälle im einzelnen betrachten und vor allem die Tatsache berücksichtigen, daß fast die Hälfte durch Grundkrankheiten kompliziert war. Es ist noch zu bemerken, daß die Resultate wahrscheinlich noch besser ausgefallen wären, wenn bei all den Fällen, wo die vollkommene Heilung ausblieb, ein 2. oder 3. Behandlungsstoß angeschlossen worden wäre. An dieser Stelle seien kurz in unserem Zusammenhang die infektiösen Erkrankungen der Gallenwege besprochen. Im Schrifttum werden Erfolge bei Cholecystitis und Cholangitis durch Sulfonamide beschrieben. Die Wirkung ist am auffälligsten, wenn eine Allgemeinreaktion wie hohes Fieber vorhanden ist.

Siede (von Hegler zitiert) berichtet über 59 Fälle von Cholecystitis und 74 von Cholangitis, die mit Prontosil oder Albucid behandelt wurden. In 63 % trat bei Cholecystitis, in 53 % bei Cholangitis klinisch Heilung ein. 25 bzw. 35 % wurden wesentlich gebessert, je 12 % blieben unbeeinflusst; hierbei handelte es sich meist um komplizierte Fälle.

Unsere 4 mit A m d. behandelten Fälle von Cholecystitis (Nr. 146 bis 149) sind wenig aufschlußreich, da gleichzeitig noch Duodenalspülungen, Cholaktolbehandlung und diätetische Maßnahmen durchgeführt wurden. Die Kranken waren fieberfrei. Die Amd.-Behandlung erstreckte sich über 3 bis 6 Tage. Während dieser Zeit wurden die Beschwerden wesentlich gebessert.

6. Erysipel.

Das Erysipel gehört zu den Streptococceninfektionen, bei denen das Prontosil klinisch frühzeitig erprobt wurde. Schreus berichtete schon 1935 über gute Erfolge damit. Aus zahlreichen Statistiken geht hervor, daß die Letalität des Erysipels durch Prontosil gesenkt wurde. Wenn auch in etwa 70 % der Fälle die Erkrankung nach mehreren Tagen spontan, ohne jede Behandlung Fieberabfall und Stillstand aufweist, so ist doch in vielen Mitteilungen überzeugend nachgewiesen, daß unter Prontosil beides — Fieberabfall und Stillstand der Rose — in den meisten Fällen früher und sicherer zu erreichen ist als bei anderen Behandlungsarten. Allerdings kommen zuweilen Versager oder Recidive vor. Das Extremitätenerysipel ist nicht so gut zu beeinflussen wie die Gesichtrose (vgl. Hegler). Der Nachweis, daß Prontosil in seiner Wirksamkeit beim Erysipel von einem neueren Sulfonamid übertroffen wird, konnte seither noch nicht erbracht werden.

Aus unserem Krankengut sollen die 4 mit A m d. behandelten Fälle im Folgenden beschrieben werden:

1. Fall (Nr. 142): 37-jähriger Patient mit Gesichtserysipel bei mittelschwerem Diabetes. Durch Prontosilgaben war die Temperatur etwas gesenkt und das Fortschreiten der Rose aufgehalten worden. In der 2. Krankheitswoche war das Fieber noch um 38,5°. Jetzt setzte die Amd.-Behandlung ein, und zwar mit je 3 g 3 Tage lang. Am 2. Behandlungstag fielen die Temperaturen ab, und die Rose begann abzuheilen.

Der therapeutische Erfolg ist in diesem Fall recht überzeugend.

2. Fall (Nr. 143): 56-jährige Patientin mit Gesichtserysipel bei schwerer doppelseitiger kaverner Lungen tuberkulose. Trotz Prontosilbehandlung hatte die Rose auf die Brust übergreifen. Daraufhin wurden 6 Tage lang je 3 g Amd. verabreicht. Währenddessen begann das Erysipel allmählich zurückzugehen. 3 Wochen später erfolgte Exitus infolge der Lungenphthise.

3. Fall (Nr. 144): Bei dem 22-jährigen Patienten trat interkurrent ein Gesichtserysipel bei einer subakuten Nephritis auf. Die Temperaturen waren um 40°. Nach den ersten 4 von insgesamt 10 g Amd. fiel das Fieber zur Norm, und das Erysipel heilte ab.

4. Fall (Nr. 145): Die 72-jährige Patientin hatte ein chronisches Erysipel, das von einem Ulcus cruris ausging, und eine Herdnephritis. Die Temperaturen waren subfebril. Durch Amd., von dem am 1. Tag 4, dann je 3 g 9 Tage lang gegeben wurden, kam es zu einer geringen Besserung. Anschließend wurde lokal mit Marfanilpuder behandelt, das die Ausheilung herbeiführte.

Vermutlich konnte in diesem Fall infolge des Status varicosus auf dem Blutwege das Mittel nicht in der erforderlichen Konzentration an den Herd heran. Auch dürfte sich der Organismus in einer reaktionslosen Phase befunden haben. Die Fälle reichen nicht aus, um ein einigermaßen sicheres Urteil über die Wirksamkeit des Amd. beim Erysipel abzugeben.

7. Endocarditiden.

Nach den bisherigen klinischen Beobachtungen ist die Endocarditis lenta diejenige Streptococceninfektion, die sich am schlechtesten durch Sulfonamide beeinflussen läßt. Im Experiment zeigen die Viridans-Streptococcen eine erhebliche Variationsbreite, die Domagk auf eine mangelnde Definition des Streptococcus viridans zurückführt.

Im Weltausdrucktum werden vor allem aus Amerika eine Reihe durch Sulfonamide geheilter Lenta-fälle mitgeteilt. Doch ist fraglich, ob es sich zum Teil nicht nur um langdauernde Besserungen handelt (Hegler). Voraussetzung für einen Erfolg ist eine über Monate in Intervallen fortgesetzte Behandlung mit hohen Dosen, um die immer wieder auftretenden Recidive zu vermeiden (vgl. Hegler). Hegler zitiert Bickel (Schweiz), der 1943 darauf hinweist, daß die Zahl der Heilungen der Endocarditis lenta durch Sulfonamide jetzt rund 6% beträgt, und man gegenwärtig etwa 50 Fälle kennt, die geheilt wurden.

Erfolge bei rheumatischen Endocarditiden durch Sulfonamide sind m. W. im Weltausdrucktum nicht mitgeteilt. Die rheumatische Infektion als solche scheint jedenfalls den Sulfonamiden gegenüber resistent zu sein (Long und Bliss u. a., von Hegler zitiert). Es ist daher bei blenden Endocarditiden wohl kein Erfolg zu erwarten. Die infizierten ulcerösen Formen sind nach Domagk's Ansicht deshalb so schwer zu beeinflussen, weil die Bakterienansammlungen in den nekrotischen Bezirken von der Blutbahn und damit von den Sulfonamiden kaum noch erreichbar sind.

Von unseren 5 mit Amd. behandelten Endocarditis-fällen wurde bei einem Kranken eine Endocarditis lenta nachgewiesen. Bei 3 weiteren kann mit der Möglichkeit des Vorliegens einer solchen Infektion gerechnet werden.

1. Fall (Nr. 174): 43-jähriger Patient, bei dem Viridans-Streptococcen nachgewiesen wurden. Die Temperaturen waren subfebril. Nach 10 g Amd. kam es zu einer vorübergehenden Senkung der Temperatur. Später erfolgte Exitus.
2. Fall (Nr. 173): Septische Endocarditis bei einem 31-jährigen Patienten mit subfebrilen Temperaturen. 4 Tage nach einem Stoß mit 10 g Amd. begann ein längeres fieberfreies Intervall, aber ohne Besserung des Allgemeinzustandes. Später ebenfalls Exitus.
3. Fall (Nr. 170): Schwere rekurrende Endo- und Pericarditis bei einer 14-jährigen Patientin. Temperaturen um 38°. Nach 10 g Amd. ging das Fieber ganz langsam zurück, und der Zustand besserte sich.
4. Fall (Nr. 171): Der 34-jährige Patient mit rekurrender Endocarditis wurde durch eine kurze Amd.-Behandlung nicht beeinflusst.
5. Fall (Nr. 172): Rheumatische Pancarditis bei einer 27-jährigen Patientin. Temperaturen um 39°. Außer leichtem Fiebertückgang trat auf 10 g Amd. hin keine Änderung ein.

Es wurde also bei einem Teil der Fälle durch eine kurze Amd.-Behandlung eine gewisse Beeinflussung erreicht. Das kann als ein Hinweis aufgefaßt werden, daß ein Versuch mit lange fortgesetzten Amd.-Gaben bei bakteriellen Endocarditiden Erfolge erwarten läßt. Amd. scheint wegen seiner guten Verträglichkeit dafür besonders geeignet zu sein.

8. Angina follicularis.

Schon 1935 teilten Klee und Römer mit, daß seit Anwendung des Prontosils bei schweren Anginen keine Jugularisunterbindung mehr vorgenommen werden

brauchte. Auch Hegler bestätigte später, daß bei dieser Behandlung nur noch sehr selten die schweren Komplikationen der Anginen zu befürchten sind. Emmrich (von Hegler zitiert) wies an einem größeren Krankengut nach, daß mit S.P.-Behandlung bei hochfieberhaften folliculären Anginen die Fieber- und Krankheitsdauer abgekürzt wurde, während hingegen Nachkrankheiten nicht verhütet wurden. (Es ist allerdings darauf hinzuweisen, daß die Behandlung meist nur 2 Tage dauerte.) Prontosil erwies sich weniger wirksam als S.P. (Es ist möglich, daß dessen antipyretischer Effekt diese Überlegenheit vielleicht nur vorgetäuscht hat.) Gsell (von Hegler zitiert) hält die Sulfonamidtherapie, insbesondere mit S.Th. oder Jrgafen für ein wertvolles Mittel, um einerseits schwere Anginen durch Frühbehandlung zu kupieren und ihre gefährlichen Komplikationen zu verhüten, andererseits, um leichte Tonsillitiden bei sonst schon geschädigtem Organismus zum raschen Abklingen zu bringen. Er empfiehlt, das Mittel nach Entfieberung noch 6 Tage lang weiterzugeben.

Wir können 33 mit Amd. behandelte Fälle von Angina follicularis auswerten. Davon wurde bei 21 Patienten die Erkrankung nach dem ersten Behandlungstage kupiert; 5 benötigten bis zur Abheilung 2 Behandlungstage und 3 Patienten 3 Tage. Bei diesen 29 Fällen kam es zu keinen Komplikationen. Der Beginn der Behandlung lag größtenteils am 2. bis 3. Krankheitstag.

Folgende Fälle sind hervorzuheben:

1. Fall (Nr. 75): Bei der 19jährigen Patientin trat im Anschluß an eine Diphtherie mit schwerem Herzmuskelschaden eine folliculäre Angina auf. Die Temperaturen lagen um 39°, der Zustand war sehr bedenklich. Am 3. Tag der Amd.-Behandlung mit je 3 bis 4 g kam es zur Entfieberung und glatten Abheilung.
2. Fall (Nr. 88): 66jährige Patientin mit mittelschwerem Diabetes und Angina. Temperaturen über 38°. Nach 3 g Amd. promptes Abklingen.
3. Fall (Nr. 69): Die 31jährige Patientin mit Angina follicularis hatte am 7. Krankheitstag noch Temperaturen über 38°. Nach Gaben von 10 g Amd. innerhalb von 3 Tagen erfolgte Entfieberung und komplikationslose Abheilung.

In Fall 1 und 2 beweist die rasche Heilung bei Beachtung der erschwerenden Umstände den Wert der Amd.-Therapie. In Fall 3 deuten die vor der Behandlung nicht abfallenden Temperaturen auf Komplikationen oder einen besonders hartnäckigen Infekt hin.

Es folgen nunmehr 4 Fälle, bei denen unter Amd.-Behandlung keine prompte Heilung erfolgte bzw. Komplikationen aufgetreten sind:

1. Fall (Nr. 87): Neben der Angina bestand bei dem 34jährigen Patienten noch ein pneumonisches Restinfiltrat. Die Temperatur fiel nach 4 g Amd. zur Norm, und die Angina klang ab. Eine Woche später trat eine hochfieberhafte Nebenhodenentzündung auf, deren ursächlicher Zusammenhang mit der Angina jedoch nicht sicher war. Nach erneutem Amd.-Stoß kam es zur Entfieberung, und die Entzündungserscheinungen schienen zurückzugehen. Mehrere Tage später mußte die Epididymitis chirurgisch angegangen werden.
2. Fall (Nr. 94): Bei der 19jährigen Patientin brachte ein Stoß mit 10 g Amd., der am 4. Krankheitstag einsetzte, zwar die akuten Erscheinungen der Angina zum Verschwinden, konnte aber nicht das Aufkommen einer Kieferhöhlenentzündung verhindern.
3. Fall (Nr. 95): Bei der 26jährigen Patientin mit einer schon 3 Tage vorher bestehenden leichten Angina, die unter Behandlung mit 10 g Amd. zur Entfieberung kam, entwickelte sich 4 Tage später ein Tonsillarabszeß.

4. Fall (Nr. 96): 20jährige Patientin im 4. Krankheitstag einer Angina mit 38,5° Fieber. Hier mußte ausnahmsweise 7 Tage lang je 3 g Amd. gegeben werden, ehe Entfieberung und Heilung eintrat.

Unverträglichkeitserscheinungen wurden bei unseren Kranken nicht beobachtet. Ein endgültiges Urteil über die Wirksamkeit des Amd. bei Angina ist begreiflicherweise noch nicht möglich, da diese häufig spontan einen günstigen Verlauf nehmen. Immerhin ist bei einigen Fällen ein entscheidendes Eingreifen in den Krankheitsablauf kaum zu bezweifeln, wenn auch oftmals ein Scheinerfolg nicht ausgeschlossen werden kann. Ob Komplikationen verhütet werden können, bleibt fraglich. Solche traten 3 mal auf, d. s. — freilich nur mit Reserve zu verwerten — 9 %. Es wird darauf aufmerksam gemacht, daß bei diesen 3 Fällen nur — und bei den übrigen fast ausschließlich — 10 g Amd. innerhalb von 3 Tagen verabreicht wurden, während Gsell (s. o.) ja gerade durch eine länger fortgesetzte Behandlung das Aufkommen von Komplikationen verhindern will.

Über 2 andere Krankheitsbilder der Rachenorgane sei nunmehr noch berichtet. Nach Hegler kann ein noch in Entwicklung begriffener Tonsillarabszeß mit Protosil oftmals zum Rückgang gebracht werden. Stöcker stellt das auch für Globucid fest.

Bei 2 Fällen unserer Kranken (Nr. 62 und 82) erfolgte während oder kurz nach der 2- bis 3tägigen Amd.-Behandlung Spontandurchbruch des Abszesses und rasche Abheilung. Es ist anzunehmen, daß die Abszedierung schon zu weit fortgeschritten war, als daß sie noch hätte zum Rückgang gebracht werden können. Vermutlich wurde die Einschmelzung sogar beschleunigt, was ja auch in der Wirkungsweise der Sulfonamide eine Erklärung fände und positiv zu bewerten wäre.

Bei einem andern Fall (Nr. 72) bewiesen die einen Tag nach Spaltung des Abszesses noch bestehende hohe Temperatur und die Albuminurie, daß die Infektion noch nicht überwunden war. Während der daraufhin einsetzenden Amd.-Behandlung klangen sämtliche Erscheinungen ab.

Es folgt ein Fall von Schleimhauterysipel, das mit Amd. behandelt wurde (Nr. 68): Die Erkrankung trat bei dem 18jährigen Patienten eine Woche nach einer Tonsillektomie auf, Temperaturen über 40°, schweres Krankheitsbild. Nach 4 g Amd. fiel das Fieber zur Norm, und das Erysipel begann abzuheilen. Es wurden nur noch 3 g des Mittels gegeben. 6 Tage später flackerte der Prozeß wieder auf. Durch erneute Verabreichung von 10 g Amd. wurde dann endgültige Heilung herbeigeführt.

Das Recidiv wurde höchstwahrscheinlich durch das anfänglich zu frühe Absetzen des Mittels begünstigt. Jedenfalls wurde zweimalig eine Kupierung erreicht.

9. Scharlach.

Nach Untersuchungen von Newman (von Hegler zitiert) schützt P.A. (Prontalbin) die weiße Maus zwar gegen Streptococci von Erysipelkranken, nicht aber gegen Scharlachstreptococci. Dieser Befund wird auf die allergische Natur des Scharlachs zurückzuführen sein oder u. U. auf ein begleitendes Virus.

Die klinischen Ergebnisse in der Behandlung des Scharlachs mit Sulfonamiden sind noch umstritten. Pfaundler (von Hegler zitiert) gab 1937 ein vollkommenes Versagen an — sowohl gegenüber den toxischen als auch den mehr bakteriellen Erscheinungen. Long und Bliss (von Hegler zitiert) glauben dagegen, daß eine Abkürzung von Fieberdauer, Ausschlag und allgemeinen Vergiftungssymptomen durch große Dosen von Sulfonamiden erreicht werden. Pfaffenbichler (von Hegler zitiert) verabfolgte von 300 scharlachkranken Kindern der Hälfte Protosil

zu der üblichen Behandlung. Bei diesen Fällen wurden nur in rund 53 % Nachkrankheiten gegenüber 73 % der nicht prontosilbehandelten beobachtet. Ström (von Hegler zitiert) gibt bei Prontosiltherapie, die sich über die ganze Dauer des Spitalaufenthaltes erstrecken soll, um einen Tag verkürzte Fieberdauer, rascheren Rückgang der Blutsenkung und weniger Komplikationen an als bei der Kontrollserie. Wollny fand mit Prontosil keinen befriedigenden Erfolg; dagegen glaubt er, daß es mit S.P. oder S.Th. in den meisten Fällen gelingt, den Initialkomplex zu mildern und die Entwicklung von Komplikationen abzuschwächen. Wolff-Rosbach stellt eine recht gute Beeinflussung des toxischen und septischen Scharlachs durch Tibatin fest, ebenso Erfolge bei allen Komplikationen außer Rheumatoiden. Nebenwirkungen traten nach den Tibatininjektionen nicht auf. — Nebenbei sei erwähnt, daß Heubner auch bei Tibatinbehandlung Cyanose infolge von Sulfhämoglobinebildung beschreibt. — Hegler bezeichnet die Erfolge bei der Behandlung des Scharlachs mit Sulfonamiden einschließlich Tibatin trotz vorliegender einzelner bejahender Mitteilungen als fraglich.

In unserer Klinik wurden 25 Scharlachkranke mit Amd. behandelt, und zwar 14 während des akuten Stadiums und 11 während der Manifestation von Komplikationen. Diese beiden Gruppen werden getrennt betrachtet.

A. Akutes Stadium.

Bei den 14 Fällen handelte es sich um Kranke zwischen 15 und 25 Jahren. Die Behandlung setzte zwischen dem 3. und 9. Krankheitstag ein, wobei pro Fall meist 10 g Amd. gegeben wurden.

Neun Kranke mit ausgesprochenem Scharlach entfieberten innerhalb der ersten 3 Behandlungstage, und es folgte komplikationslose Abheilung. Zwei eindrucksvolle Fälle seien als Beispiele genannt:

1. Fall (Nr. 101): Der 17jährige Patient lag wegen Diphtherie in der Klinik. 12 Tage nach der Aufnahme trat ein Scharlach auf, der ein schweres Krankheitsbild hervorrief. Die zunächst durchgeführte S.Th.-Behandlung war wenig erfolgreich. Am 8. Scharlachtag waren die Temperaturen noch um 39°, worauf die Behandlung mit Amd. begann. Es wurden am 1. Tag 4, am 2., 3. und 4. Tag je 3 g verabreicht. Am 2. Behandlungstag fielen die Temperaturen auf subfebrile Werte ab und erreichten 3 Tage später die Norm. Komplikationen traten nicht auf.

2. Fall (Nr. 97): Bei dem 16jährigen Patienten trat der Scharlach im Anschluß an eine doppelseitige Kieferhöhlenoperation auf. Am 3. Tage des Scharlachs bei Temperaturen über 38° setzte die Amd.-Behandlung mit insgesamt 10 g ein. Am 3. Behandlungstag war der Kranke entfiebert. Die Heilung verlief ohne Störungen.

Während bei diesen beiden und bei den übrigen der genannten 9 Fälle ein eingreifender therapeutischer Effekt angenommen werden kann, ist das für 4 Kranke fraglich. In einem weiteren Fall (Nr. 110), wo die Behandlung am 5. Krankheitstag einsetzte, konnte dem toxischen Scharlach nicht die Schwere genommen werden, obwohl hier neben Amd. auch antitoxisches Serum (übrigens der einzige Fall) gegeben wurde. — Über die Dauer des Exanthems geben die Krankenblattaufzeichnungen keinen Aufschluß.

Komplikationen im Sinne von Nachkrankheiten traten trotz der während des akuten Stadiums durchgeführten Amd.-Behandlung in 4 Fällen auf, und zwar zweimal nicht besonders schwere Lymphadenitiden colli (Nr. 98 und 100), einmal eine Myocarditis (Nr. 108) und ein Rheumatoid (Nr. 109). Zu betonen ist, daß keine Nephritis beobachtet wurde. Zu Frühkomplikationen kam es nicht.

B. Manifeste Komplikationen des Scharlachs.

Auch hier handelte es sich mit Ausnahme eines 4jährigen Kindes um Jugendliche oder Erwachsene. Außer einem Fall von Rheumatoid war vor dem Auftreten der Komplikation kein Amd. verabreicht worden. Im einzelnen können wir über 3 Fälle von Lymphadenitis colli berichten:

1. Fall (Nr. 111): 16jähriger Patient nach schwerem Scharlach. Mehrere hochfieberhafte Recidive der Lymphdrüsenaffektion waren durch S.Th.-Behandlung nicht einschneidend beeinflußt worden. Der letzte Schub mit fast 40° Fieber, der in der 6. Krankheitswoche auftrat, wurde mit Amd. behandelt. Nach 10 g kam es zur Entfieberung und endgültigen Ausheilung.

Bei einem 2., ebenfalls hochfiebernden Fall (Nr. 116), klang die Erkrankung nach 2 Amd.-Stößen ab.

3. Fall (Nr. 114): Bei der 25jährigen Patientin war einen Tag nach Spaltung des Drüsenabszesses klinisch noch keine Änderung festzustellen. Jetzt wurde Amd. verabreicht, und am 2. Behandlungstag fiel die Temperatur zur Norm mit anschließender Abheilung.

3 Fälle von Scharlach waren durch Otitis media kompliziert:

1. Fall (Nr. 119): Das 4jährige Kind bekam in der 8. Scharlachwoche eine doppelseitige Otitis media mit Mastoiditis, sodaß eine Antrotomie durchgeführt werden mußte. Zwei Tage nach der Operation waren die Temperaturen noch über 39°, worauf Amd. gegeben wurde, und zwar 6 Tage lang 1 Tablette. Am 3. Behandlungstag war das Kind entfiebert, und es kam zur ungestörten Abheilung.

Bei 2 weiteren Fällen (Nr. 113 und 118), bei denen die hochfieberhafte Mittelohrentzündung als Frühkomplikation auftrat, wurden durch eine 3tägige Amd.-Behandlung die Temperaturen gesenkt, bis wenige Tage später Spontanperforation des Trommelfells mit anschließender Abheilung erfolgte.

Auch hier wurde — in Analogie zu den erwähnten Tonsillarabszessen — wahrscheinlich die Einschmelzung beschleunigt.

Unser eine Fall von Nebenhöhlenentzündung (Nr. 115), der bei dem hochfiebernden Kranken eine Frühkomplikation darstellte, heilte unter Amd.-Behandlung rasch ab.

Bei einem Fall von frischer Angina nach Scharlach (Nr. 112), erfolgte komplikationsloses Abklingen während eines Amd.-Stoßes. Bei einem anderen (Nr. 117) waren 2 Behandlungsstöße erforderlich, da es zu einem Rediciv gekommen war.

Es folgt ein Fall von Mastitis nach Scharlach:

Die Erkrankung trat bei einer 26jährigen Patientin (Nr. 120) nach einem Scharlach im Wochenbett auf. Im Anschluß an die erfolgte Incision fielen die Temperaturen ab, begannen aber wieder anzusteigen. Unter der nun einsetzenden Amd.-Behandlung kam es wieder zur Entfieberung. Ein nach einigen Tagen auftretendes Recidiv klang unter einem erneuten Amd.-Stoß prompt und endgültig ab.

In diesem Fall erfolgte offensichtlich eine zweimalige Kupierung.

Ein Fall von Scharlachrheumatoid (Nr. 121) zeigte auf 10 g Amd. erwartungsgemäß keine Reaktion.

Bei der kritischen Auswertung der mit Amd. erzielten Ergebnisse beim Scharlach ist — wenn auch wegen des häufig vorkommenden spontan günstigen Verlaufs nicht absolut sicher — festzustellen, daß in der Mehrzahl der Fälle das akute Krankheitsgeschehen abgekürzt oder wenigstens gemildert werden konnte. Ob

es möglich ist, durch eine im akuten Stadium durchgeführte Behandlung mit Amd. die Zahl der Komplikationen zu vermindern, kann erst an einem größeren Krankengut nachgewiesen werden. Es ist zu bedenken, daß die bei unseren Fällen zur Entwicklung gekommenen Komplikationen sämtlich Nachkrankheiten darstellten, d. h. also, daß infolge der Kürze der Behandlung ein längeres behandlungsfreies Intervall zwischen dem Behandlungsstoß und dem Eintritt der Komplikation lag. Um das zu verhindern, wird im Schrifttum eine bis zur Entlassung fortgesetzte Sulfonamidbehandlung empfohlen. Indessen ist das Fehlen von Frühkomplikationen sicher zu Gunsten der Amd.-Behandlung zu bewerten. Der Vergleich mit anderen Arbeiten wird noch dadurch erschwert, daß bei uns die Behandlung des Scharlachs erst relativ spät einsetzen konnte.

Die Komplikationen des Scharlachs wurden außer einem Rheumatoid günstig beeinflußt, die Heilung wurde beschleunigt.

Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

10. Masern.

Hegler teilt mit, daß die Sulfonamide auf die Maserninfektion keinen Einfluß auszuüben scheinen. Er zitiert Andersen (England), der nur ganz geringe Unterschiede zwischen Sulfonamid-Behandelten und Unbehandelten sah. Jedoch können nach Thompsen und Greenfield Sulfonamide gegen Masernpneumonien prophylaktisch und therapeutisch erfolgreich benutzt werden.

Die Masernpneumonien im Säuglings- und frühen Kleinkindalter stellen bekanntlich ein äußerst ernste Komplikation dar. Sie sind fast ausschließlich die Ursache für die hohe Letalität der Masern in diesen Altersstufen (vgl. Degkwitz).

Hegler gibt an, daß die Wirkung der Sulfonamide bei dieser Art der Lungenentzündung ebenso günstig ist wie bei der croupösen Pneumonie. Er zitiert u. a. Opitz und Herzberg, die bei 40 Kindern der beiden ersten Lebensjahre mit Masernpneumonie bei Sulfonamidbehandlung nur 3 Todesfälle hatten. Dagegen teilt Doxiades mit, daß die Sulfonamidtherapie bei den Masernpneumonien nicht das gleiche wie bei anderen Formen der Lungenentzündung leistet; nebenbei sei erwähnt, daß er besonders nach S.P.-Behandlung Methämoglobinbildung fand. In unserer Klinik wurden 7 Masernkranke, mit einer Ausnahme Säuglinge und Kleinkinder, mit A m d. behandelt. ¹⁾

Zunächst sollen 4 Fälle, die nicht durch eine Pneumonie kompliziert waren, betrachtet werden:

1. Fall (Nr. 123): 12 Monate altes Kind im 3. Tag des Masernexanthems mit über 38° Temperatur. Dosierung: 5 Tage lang $4 \times \frac{1}{4}$ Tablette. Am 3. Behandlungstag erfolgte Entfieberung, und die Heilung verlief ohne Komplikation.

2. Fall (Nr. 122): 2 jähriges Kind in schlechtem Ernährungszustand mit deutlichen Zeichen einer abgelaufenen Rachitis. Der Verlauf war ebenso günstig wie beim 1. Fall.

3. Fall (Nr. 125): Das 4 jährige Kind, das im 2. Tag des Exanthems mit über 39° Temperatur zur Behandlung kam, erhielt 5 Tage lang $6 \times \frac{1}{4}$ Tablette Amd. Am Ende der Behandlung konnte das Kind gesund entlassen werden.

¹⁾ Aus kriegsbedingten Gründen waren damals vorübergehend auch Kinder auf unserer Infektionsabteilung aufgenommen worden.

4. Fall (Nr. 126): 26jährige Patientin, deren Masern von Anfang an einen schweren Verlauf nahmen. Durch Pyramidongaben waren die Temperaturen zurückgegangen, stiegen jedoch wieder auf 38,5° an (Otitis media, beginnende Pneumonie?). Am 2. Tag der nun einsetzenden Amd.-Behandlung fiel das Fieber zur Norm, und die anderen Erscheinungen klangen ab.

Es folgen 3 Fälle von Masernpneumonie:

1. Fall (Nr. 127): 7 Monate alter Säugling, der im 1. bis 2. Tag des Masernexanthems mit 39° Fieber zur Behandlung kam. Die Erkrankung imponierte klinisch als eine Unterlappenpneumonie. Es wurden 5 Tage lang $4 \times \frac{1}{4}$ Tablette Amd. verabreicht. Am 3. Behandlungstag trat Entfieberung ein. Neun Tage später wurde das Kind gesund entlassen.

2. Fall (Nr. 128): Das 1 $\frac{1}{2}$ jährige Kind kam im Exanthemstadium der Masern und unter dem klinischen Bild einer Unterlappenpneumonie in die Klinik. Der Ernährungszustand war reduziert, die Temperatur betrug 39°. Es bekam die ersten 2 Tage je $8 \times \frac{1}{2}$ Tablette Amd., am 3. und 4. Tag je $8 \times \frac{1}{4}$ Tablette. Am 2. Behandlungstag fiel das Fieber zur Norm. Fünf Tage später erfolgte Entlassung als geheilt.

Der 3. Fall (Nr. 124): Ein 3jähriges Kind, bei dem die Pneumonie im Oberlappen lokalisiert war, zeigte unter Amd.-Behandlung einen ebenso günstigen Ablauf der Erkrankung.

Das günstige Ergebnis bei Fall 1 und 2 der reinen Masernfälle ist bemerkenswert, da die Gefahr des Auftretens von Komplikationen bei Kindern der ersten Lebensjahre sehr groß ist. Selbstverständlich reichen diese Fälle nicht aus, den sicheren Nachweis zu erbringen, daß Amd. Masernkomplikationen verhütet.

Wesentlich eindrucksvoller sind die 3 Fälle von Masernpneumonie. Es ist sicher anzunehmen, daß hier Amd. entscheidend in den Krankheitsablauf eingegriffen hat.

Störende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Tatsache, daß man die Amd.-Tabletten in Form einer „Brauselimonade“ einnehmen kann, ist gerade bei Kindern bedeutungsvoll.

11. Andere Infektionskrankheiten.

Es ist noch nicht genügend erprobt, ob Marfanil und seine Derivate, die im Plattenversuch das Wachstum von Diphtheriebazillen hemmen, bei der Diphtherie und bei Bazillenträgern zusätzlich zur Serumbehandlung von Nutzen sind (Domagk). Domagk führt Amersbach an, der den Eindruck gewann, daß es durch Einblasen von Marfanil-Prontalbin-Puder in die Nase von Diphtheriebazillenträgern gelingt, die Bazillen schneller zum Verschwinden zu bringen. Zikowsky (von Domagk zitiert) teilt Erfolge durch lokale Anwendung von Marfanil bei der Wunddiphtherie mit.

Das Ergebnis der mit Amd. peroral behandelten 4 Fälle von Rachendiphtherie (Nr. 158 bis 161, darunter ein Bazillenträger) ist kaum zu verwerten: Bei 2 Kranken wurde fast gleichzeitig Serum injiziert, bei einem Kranken war die Diphtherie ohnehin leichter Art, und bei einem Fall von Bazillenträger konnte der Befund ständig vorhandener Diphtheriebazillen auf den Tonsillen durch Amd. nicht geändert werden.

Die gute Wirksamkeit der Sulfonamide bei den verschiedenen Formen der Bazillenruhr geht aus zahlreichen Schrifttumsmittellungen hervor. So berichten Panaitescu und Bruckner sowie Kirsch und Nieckau über rasche Entfieberung, Normalisierung des Stuhls und Verschwinden der Dysenteriebazillen bei Behandlung mit S.Th. und anderen Sulfonamiden. Das entspricht auch den experimentellen

Tabelle unserer wichtigsten seitherigen Behandlungsergebnisse mit Amandan:

Fälle insgesamt ³⁾	geheilt	gebessert	nicht eindeutig beeinflußt	gestorben
Croupöse Pneumonie	18	17 (94,5 %)	—	1 (5,5 %)
Bronchopneumonien	35	23 (65,7 %)	2 (5,7 %)	8 (22,9 %)
Grippale Infekte	13	12 (92,3 %)	1 (7,7 %)	—
Infektiöse Erkrankungen der Harnwege: ¹⁾				
a) unkomplizierte Fälle	12	10 (83,3 %)	2 (16,7 %)	—
b) komplizierte Fälle	9	4 (44,5 %)	2 (22,2 %)	3 (33,3 %)
Angina follicularis	33	30 (91 %)	3 ²⁾ (9 %)	—
Scharlach:				
a) akutes Stadium	14	9 (64,3 %)	4 ²⁾ (28,7 %)	1 (7 %)
b) manifeste Komplikationen	11	10 (91 %)	—	1 (9 %)
Masern im Säuglings- und Kleinkindalter				
a) unkomplizierte Fälle	3	3	—	—
b) Masernpneumonien	3	3	—	—
151				

Untersuchungen (Domagk). Aber auch bei unspezifischen Durchfallserkrankungen haben sich Sulfonamide bewährt (vgl. Hegler).

Bei unseren mit A m d. behandelten Fällen handelte es sich einmal um eine unspezifische Enterocolitis (Nr. 169), das andere Mal um eine bakteriologisch nicht nachgewiesene Ruhr (Nr. 168). Während der 3tägigen Behandlung kam es in beiden Fällen zum Abklingen sämtlicher Erscheinungen. Die Eigenschaft des Amd., keine Magenstörungen auszulösen, ist hier besonders wertvoll.

Nach Domagk besitzen die verschiedenen Sulfonamide bei Typhusinfektionen nur geringe Wirksamkeit. Für Paratyphus scheinen die Ergebnisse etwas günstiger zu sein.

In der Klinik gelten im allgemeinen diese beiden Erkrankungen als nicht durch Sulfonamide beeinflussbar (vgl. Hegler). Doch liegen auch einige bejahende Mitteilungen vor. Kirsch und Nieckau z. B. glauben durch eine über Wochen fortgesetzte Behandlung mit Pyrimal oder S.Th. den Krankheitsablauf beim Typhus mildern und abkürzen zu können. Hegler beschreibt einen verblüffenden Erfolg bei einem Fall von Paratyphus A mit S.P.

¹⁾ Bei einer Reihe von Fällen wurde die Behandlung zu früh abgebrochen.

²⁾ Komplikationen wurden nicht verhindert.

³⁾ 50 Fälle anderer Krankheitsbilder sind in der Tabelle nicht enthalten.

Unsere 4 Fälle von Typhus abdominalis sprachen auf die kurze Stoßbehandlung mit Amd. nicht an; ebensowenig ein komplizierter Paratyphus B. Bei einer weiteren Kranken war das Ergebnis günstig (Nr. 166):

Bei der 19jährigen Patientin waren im Stuhl längere Zeit nach klinischer Abheilung eines Paratyphus B noch die Bazillen nachzuweisen. Nach 10 g Amd. fielen die bakteriellen Untersuchungen negativ aus.

Die folgenden 5 Fälle (Nr. 178 bis 182) werden nur der Vollständigkeit halber erwähnt; es wurde ein einmaliger Behandlungsstoß mit Amd. durchgeführt:

Bei einer Patientin mit peritonealer Reizung, von den Adnexen ausgehend (fragliche Gonorrhoe), kam es zum prompten Abklingen; bei einer fraglichen Milzvenenthrombose wurden die Temperaturen vorübergehend gesenkt. Nicht beeinflusst wurden ein fortgeschrittener paranephritischer Abszeß, eine Pyämie mit multiplen Metastasen und eine Aktinomykose der Lunge.

Schlußbetrachtung:

Die vorausgehenden Erfahrungen mit Amindan (Amd.) zeigen überzeugend, daß wir in dieser Substanz ein neues wirksames Mittel in der Bekämpfung von Infektionskrankheiten verschiedener Art besitzen.

Es sollen noch einmal kurz die wichtigsten unserer therapeutischen Ergebnisse mit Amd. betrachtet werden. Von 18 Fällen mit croupöser Pneumonie wurden 17 entscheidend günstig beeinflusst und geheilt. Darunter waren einige schwerstkranke Patienten, die erst spät in unsere Klinik kamen. Ein Kranker, der am 5. Tag einer schweren croupösen Pneumonie aufgenommen wurde, kam 3 Tage später infolge Herzversagens unerwartet ad exitum, nachdem unter der Amd.-Behandlung eine wesentliche Besserung eingetreten war und die Erkrankung überwunden schien. Vielleicht war die Dosierung (10 g innerhalb von 3 Tagen) zu niedrig. Auch bei Bronchopneumonien wurden sehr gute Erfolge mit Amd. erzielt: Von 35 Fällen wurden 23 geheilt und 2 gebessert, 8 blieben ohne eindeutige Reaktion und 2 starben. Bei den Fällen von Bronchopneumonie, die durch die Amd.-Behandlung nicht ausreichend beeinflusst wurden, spielten Faktoren mit, die einer besonderen Berücksichtigung bedürfen: Grundkrankheiten wie z. B. Bronchiektasen, Stauungslunge, postoperativer, stark anämischer Zustand oder allgemein verminderte Resistenz. Auch war z. T. die Dosierung sicher zu niedrig, d. h. vor allem die Dauer der Behandlung zu kurz. Besonders hervorheben möchten wir noch die auffallenden Ergebnisse bei Masernpneumonie im Säuglings- und frühen Kleinkindalter, die unter Amd. rasch zur Abheilung kamen. Von 12 unkomplizierten Fällen infektiöser Erkrankungen der Harnwege wurden 10 vollkommen geheilt, 2 gebessert. Bei diesen beiden letzten Kranken wurde nur 3 Tage lang mit Amd. behandelt (insgesamt 9 bzw. 10 g). Man wird sicher annehmen können, daß eine Fortsetzung der Behandlung auch in diesen Fällen die klinische Heilung herbeigeführt hätte. Begreiflicherweise waren die Erfolge bei komplizierten Harnwegsinfektionen weniger günstig: von 9 Fällen blieben 3 unbeeinflusst. Auch bei Anginen, beim Scharlach und seinen Komplikationen sowie bei grippalen Infekten konnten wir mit Amd. gute Erfolge hinsichtlich der Abkürzung dieser Erkrankungen und der Verminderung von Komplikationen erzielen; doch sind wir hier etwas zurückhaltender in der Beurteilung des Wertes der Therapie, da bei diesen Krankheiten Zufallsergebnisse leicht aufkommen können. Immerhin sprechen die mit Amd. geheilten Fälle, bei denen z. B. ein Diabetes zugrunde lag, gegen einen Scheinerfolg.

Ein spezielles Anwendungsgebiet für Amd. hat sich nach unserer seitherigen klinischen Erfahrung nicht ergeben. Es scheinen sämtliche Krankheitsbilder, bei

denen man eine Wirksamkeit verschiedener Sulfonamide erwartet, auch für Amd. therapeutisch beeinflussbar zu sein. Es liegt in der Natur der Pneumonien und Harnwegsinfektionen, daß gerade bei diesen Erkrankungen die Wirksamkeit des Amd. am deutlichsten von allen hier beschriebenen Krankheitsbildern durch unsere seitherigen klinischen Ergebnisse bewiesen werden konnte. Ob das Anwendungsgebiet der Sulfonamide durch Amd. erweitert worden ist, können wir noch nicht sicher beurteilen, halten es aber für unwahrscheinlich. Beim Typhus und Paratyphus jedenfalls war eine kurze Amd.-Behandlung ohne jede Wirkung. Im folgenden sollen auf Grund unserer klinischen Erfahrungen mit Amd. Anhaltspunkte für die Wirkungsweise dieser Substanz herausgestellt werden. Bei Betrachtung der einzelnen Fälle ist die wirksame Temperaturbeeinflussung, die nur äußerst selten ausblieb, am meisten augenfällig. Ist diese Reaktion nun in erster Linie ein rein antipyretischer Effekt? Diese Frage muß verneint werden. Schon die mit der Fiebersenkung fast immer parallel laufende — auch bei fieberfreiem Verlauf beobachtete — subjektive und objektive Besserung des Allgemeinzustandes und das Ausbleiben erneuten Temperaturanstieges kann nicht ausschließlich durch eine antipyretische Wirkung erklärt werden. Es muß vielmehr durch Amd. der krankhafte Prozeß selbst beeinflusst worden sein, wodurch es dann zur allgemeinen Entgiftung des Organismus kam. Dem widerspricht keineswegs die Tatsache, daß nicht sofort eine Besserung des Organbefundes wie beispielsweise bei der Pneumonie nachgewiesen werden konnte. Der abgemilderte oder verkürzte Krankheitsverlauf beweist jedenfalls ein entscheidendes Eingreifen des Amd.

Andererseits muß auch eine gewisse antipyretische Komponente angenommen werden. In einzelnen Fällen fieberhafter Infektionen konnte Amd. lediglich einen vorübergehenden Temperaturrückgang herbeiführen. Es ist dabei zu betonen, daß dieser antipyretische Teileffekt — der übrigens beim Typhus überhaupt nicht in Erscheinung trat — nicht stärker ist als bei anderen Sulfonamiden. Man hat sogar den Eindruck, daß die Fiebersenkung beim Amd. milder verläuft als beim Eubasin, das bezüglich seiner antipyretischen Wirkung an der Spitze der Sulfonamide steht.

Es ist daher höchst unwahrscheinlich, daß der Sulfosalizylsäure-Anteil des Amd. eine salizylsäureartige Wirkung entfaltet, die sich ja dann in einem zusätzlichen antipyretischen Effekt äußern müßte. Dies stünde auch im Widerspruch zu den überzeugenden Versuchen Göpfert's, der das Fehlen einer spezifischen biologischen Wirksamkeit der Sulfosalizylsäure nachgewiesen hat. Alle unsere klinischen Beobachtungen sprechen dafür, daß im Amd. nur eine Sulfonamidwirkung, und keine Wirkung der Teilkomponenten zur Geltung kommt.

Die Dosierung des Amd. war im Vergleich zu anderen Sulfonamiden bemerkenswert niedrig. In vielen z. T. auch schweren Fällen wurden mit vollem Erfolg nur 10 g des Mittels (peroral) während eines Zeitraums von 3 Tagen verabreicht. Um so höher müssen unsere Behandlungsergebnisse bewertet werden. Es kommt darin zum Ausdruck, welche erstaunliche therapeutische Leistungssteigerung des Sulfanilamids (Prontalbin) durch Salzbildung mit der Sulfosalizylsäure, die allein wirkungslos ist, erreicht wird.

In der Frage der optimalen Dosierung zeigen uns unsere klinischen Erfahrungen, daß man des Erfolges sicherer ist, zuweilen je nach Art und Schwere der Erkrankung die häufig ausreichende Menge von 10 g zu erhöhen. So erwies es sich bei einer schweren croupösen Pneumonie als vorteilhaft, am 1. und u. U. auch am 2. Behandlungstag 4stündlich 1 g des Präparats in gleichen Abständen über 24 Stunden zu geben, während man dann in der Dosierung zurückgehen und nach 3- bis 4tägiger Behandlungsdauer das Mittel ganz absetzen kann. Bei ausgedehnten Bronchopneumonien ist es empfehlenswert, Amd. etwa 5 bis 7

Tage lang zu verabfolgen, wobei eine Tagesdosis von 3 bis 4 g im allgemeinen nicht überschritten werden braucht. Ähnliches gilt auch für die Behandlung von Harnwegsinfektionen; jedoch ist es beim Ausbleiben der vollständigen Heilung erforderlich, die Behandlungsdauer zu verlängern. Bei unkomplizierten Anginen genügen meist 10 g zur Kupierung der Erkrankung, so auch beim Scharlach und bei grippalen Infekten.

Als besonderer Vorteil kann die ausgezeichnete Verträglichkeit des Amd. angesehen werden. Abgesehen von 2 Fällen — hier war ein ursächlicher Zusammenhang auch nur fraglich — kam es selbst bei relativ hoher Dosierung (Gesamtmenge 35 g, Tageshöchstosis 6 g) zu keinerlei Störungen von Seiten des Magens oder Cyanose, pathologischen Blutbildveränderungen, Nierenschädigungen oder sonstigen toxischen Erscheinungen. Man kann daher nach unseren Erfahrungen, wenn es angebracht ist, ohne Gefahr das Präparat über längere Zeit anwenden. Durch die Möglichkeit, das Mittel in Form einer „Brauselimonade“ einnehmen zu können, wird auch bei Kindern und Schwerstkranken ein leichtes Einnehmen erreicht. Da Eubasin, Cibazol und ältere Sulfonamide nicht frei von störenden Nebenwirkungen sind, ist Amd. in dieser Hinsicht diesen Substanzen ohne Zweifel überlegen. Es ist darin wohl auf eine Stufe mit Globucid zu stellen, das auch als gut verträglich und ungiftig gilt.

Abschließend wollen wir unsere wichtigsten Behandlungsergebnisse mit Amd. den mit anderen Sulfonamidderivaten erzielten Erfolgen anhand des Schrifttums gegenüberstellen. Die (nicht bereinigte) Letalitätssziffer der mit Amd. behandelten croupösen Pneumonie betrug 5,5 %¹⁾. Für S.P. (Sulfapyridin), S.Th. (Sulfathiazol), Pyrimal und Globucid, zwischen denen keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf die Sterblichkeitsziffer bestehen, werden entsprechende Werte von 8 bis 14 % (unbereinigt) angegeben. Den im Schrifttum betonten auffallenden Umschwung im klinischen Bild der croupösen Pneumonie bei Sulfonamidbehandlung konnten wir auch bei Amd. eindeutig feststellen. Wie glauben außerdem, daß es mit diesem Präparat gelang, die Lösung der Pneumonie beschleunigt herbeizuführen und ihre Dauer abzukürzen. Hierüber sind die Meinungen im Sulfonamidschrifttum geteilt. Die meisten Autoren lehnen eine Beeinflussung des pneumonischen Infiltrates im Sinne einer rascheren Lösung durch Sulfonamide ab. Komplikationen bei oder nach croupöser Pneumonie wurden unter Amd.-Behandlung in 11,1 % beobachtet. Für S. P. werden 15,9 % und für Globucid 8,1 bis 12,5 % angegeben. Zu Recidiven kam es bei unseren Fällen in 5,5 %. Diese Ziffer liegt bei S.P., S.Th. und Globucid zwischen 4 und 7 %.

Bei Bronchopneumonien hatten wir mit Amd. eine Letalität von 5,7 %; die Mehrzahl der Fälle wurde eindeutig beeinflußt und geheilt. Bei S.P.-Behandlung wird im Schrifttum eine Sterblichkeit von 9 bis 10 % mitgeteilt; jedoch halten auch einige Autoren den Wert der Sulfonamidtherapie bei Bronchopneumonien für fraglich.

Drei Säuglinge und Kleinstkinder mit Masernpneumonie wurden mit Amd. in kurzer Zeit wiederhergestellt. Im Schrifttum findet man keine einheitlichen Angaben über Erfolge mit Sulfonamiden bei dieser Art der Lungeneinzündung. Ein Autor gibt bei Masernpneumonie bei Kindern der beiden ersten Lebensjahre eine günstige Letalitätssziffer von 7,5 % an.

Bei Harnwegsinfektionen (verschiedener Keimart), die nicht durch andere komplizierende Erkrankungen der Harnorgane oder sonstige ins Gewicht fallende Krankheiten kompliziert waren, erzielten wir mit Amd. eine volle Heilung

1) Wir weisen nochmals daraufhin, daß unsere Prozentangaben infolge des relativ kleinen Zahlenmaterials nur mit Reserve zu verwenden sind.

von 83,3 %, ein Ergebnis, das bei länger fortgesetzter Behandlung, wie sie bei Albucid üblich ist, sicher noch besser gewesen wäre. Bei Albucid liegt die Heilungsziffer zwischen 86 und 90 %. Die komplizierten Fälle von Harninfektionen wurden mit Amd. nicht durchschlagend beeinflußt, eine Tatsache, die auch für Albucid ihre volle Gültigkeit besitzt.

Die Krankheitsdauer der folliculären Anginen glauben wir mit Amd. abgekürzt zu haben. Wir erzielten eine Heilung von 91 % und hatten keinen Todesfall. Auch nehmen wir an, daß die Zahl der Komplikationen vermindert wurde. Solche (nicht besonders schweren) wurden in 9 % beobachtet. Der Wert der Amd.-Therapie hat sich bei den Fällen am deutlichsten gezeigt, bei denen die Angina neben einer anderen Krankheit aufgetreten war. Günstige Ergebnisse hinsichtlich des Krankheitsablaufs der Anginen werden im Schrifttum auch für Sulfonamide wie Prontosil, S.P., S.Th. und Irgafen mitgeteilt. Über die Verhütung von Komplikationen durch Sulfonamide sind die Meinungen in der Literatur nicht einheitlich. Anscheinend ist dafür die Dauer der Behandlung maßgebend.

Beim Scharlach gelang es mit Amd. meist, das akute Krankheitsgeschehen abzukürzen oder zu mildern (64,3 % Heilung, 7 % Versager, kein Todesfall). Auch die Komplikationen des Scharlachs (begrifflicherweise außer dem Rheumatoid) wurden mit Amd. mit sichtbarem Erfolg behandelt. Im Schrifttum sind die klinischen Ergebnisse in der Behandlung des Scharlachs mit Sulfonamiden noch recht umstritten. Von einer Reihe von Autoren wird eine günstige Beeinflussung des akuten Krankheitsablaufs und eine Reduzierung von Komplikationen durch Prontosil, S.P. oder Tibatin berichtet. So werden in einer Arbeit ein Rückgang der Komplikationen von 73 auf 53 % unter Frontosilbehandlung angegeben. Für die Behandlung der Scharlachkomplikationen werden vor allem durch Tibatininjektionen gute Erfolge beschrieben.

Bei unseren Fällen von grippalen Infekten, die nur zum geringsten Teil echte Grippe in streng klinischem Sinne darstellten, glauben wir, daß wir mit Amd. bei der Mehrzahl der Kranken die Heilung leichter herbeiführen konnten, und das Fehlen jeglicher Komplikationen insbesondere Pneumonien auf die Behandlung zurückzuführen ist. Ein Fall von beginnender Grippepneumonie wurde eindeutig kupert. Der Wert der Sulfonamidtherapie bei Grippe ist nach den Schrifttumsmittellungen noch nicht geklärt. Bei Grippepneumonien sollen gute Erfolge zu erwarten sein.

Diese Vergleiche der therapeutischen Ergebnisse bei Anwendung von Amd. mit denen von anderen Sulfonamiden ergeben bei den meisten Krankheitsbildern eine Überlegenheit des Amd. (Die etwas hintanstehende Heilungsziffer der Harninfektionen führen wir auf die zu kurze Behandlungsdauer zurück). Ein absolut sicheres Werturteil über Amd. kann selbstverständlich erst nach weiteren Erfahrungen abgegeben werden. Bei unseren fortlaufenden Versuchen mit Amd. werden wir, wie oben angedeutet, höher dosieren — und das ist sicher nicht mit Gefahren oder Störungen verbunden —, weil wir der Ansicht sind, daß dann noch bessere Ergebnisse als seither erzielt werden können.

Zusammenfassung:

Es wird berichtet über die Ergebnisse in der Behandlung von 201 Kranken mit dem neuartigen Sulfonamidpräparat Amin dan (Sulfosalizylsaures p-Aminobenzolsulfonamid), das in Form der Tabletten zu 0,5 g angewandt wurde. Bei fast allen hier vorliegenden Krankheitsbildern zeigte es eine überzeugende Wirksamkeit. So kam es bei den 18 Fällen von croupöser Pneumonie mit nur einer Ausnahme (Todesfall) zu einer allgemeinen Entgiftung (Besserung des

Allgemeinzustandes sowie Entfieberung), und man hat den Eindruck gewonnen, daß die Lösung beschleunigt herbeigeführt und ihre Dauer abgekürzt wurde. Komplikationen wurden zweimal, Recidive einmal beobachtet. — Unter den 35 Fällen von Bronchopneumonie wurde bei 23 ein sehr guter Erfolg erzielt, 2 wurden nur gebessert, 8 blieben ohne eindeutige Reaktion, 2 starben. Die 6 Säuglinge bzw. Kleinstkinder mit Masern oder Masernpneumonie überwand die Infektion auffallend rasch. — Auch grippale Infekte schienen günstig beeinflußt zu werden. — Unter 21 Fällen infektiöser Erkrankungen der Harnwege kam es bei 14 zur vollen Heilung, 4 wurden gebessert, 3 wiesen keine Änderung auf, wobei zu bemerken ist, daß diese Versager komplizierte Fälle darstellten, deren Anteil überhaupt hoch war. — Die Anginen konnten zum größten Teil kupiert und die Zahl der Komplikationen (3 unter 33 Fällen), wie wir annehmen, vermindert werden. — Beim Scharlach gelang es meist, das akute Krankheitsgeschehen abzukürzen oder wenigstens zu mildern. Nachkrankheiten traten in 4 von 14 Fällen auf. Frühkomplikationen wurden offenbar verhütet. Die Komplikationen des Scharlachs an sich reagierten außer einem Rheumatoid prompt auf die Behandlung.

Nach unseren Untersuchungen an dem relativ kleinen Zahlenmaterial läßt sich feststellen, daß Amd. auf den verschiedenen Anwendungsgebieten den heute gebräuchlichen Sulfonamiden hinsichtlich der Wirksamkeit mindestens ebenbürtig ist.

Störende Nebenwirkungen haben wir mit 2 Ausnahmen — und hier war ein ursächlicher Zusammenhang fraglich — sonst in keinem Falle beobachtet. Eine besondere antipyretische Wirkung trat nicht in Erscheinung.

In der ausgezeichneten Verträglichkeit des Amd. und dem Fehlen toxischer Symptome liegt zweifellos eine Überlegenheit gegenüber den hier angeführten anderen Sulfonamiden mit Ausnahme des Globucids. Ein weiterer Vorteil bedeutet die allgemein ausreichende niedrige Dosierung.

Schrifttumsverzeichnis:

- Beeson, P.B. u. Ch. A. Janeway: Amer. J. med. Sci. **200**, 632 (1940).
 Bollinger, H.: Dtsch. med. Wschr. 1943 I, 331.
 Bürger, M. u. H. J. Zschausch: Dtsch. med. Wschr. 1943 I, 1.
 Bürgers: Dtsch. med. Wschr. 1937 I, 672. Dtsch. med. Wschr. 1938 I, 598.
 Zbl. Bakter. Orig. **144**, 223 (1939).
 Degkwitz, R.: Akute Infektionskrankh. des Kindesalters in „Lehrb. d. Kinderheilk.“, Berlin 1944.
 Domagk, G.: in Domagk u. Hegler „Chemotherapie bakterieller Infektionen“, Leipzig 1944, experiment. Teil. Dtsch. med Wschr. 1935 I, 250. Angew. Chem. **48**, 657 (1935). Z. klin. Med. **132**, 775 (1937). Klin. Wschr. 1937 II, 1412. Z. klin. Med. **136**, 167 (1939). Klin. Wschr. 1942 I, 448. Hoppe-Seylers Z. **274**, 55 (1942). Dtsch. med. Wschr. 1943 I, 380.
 Doxiades, L.: Dtsch. med. Wschr. 1943 I, 426.
 Eldahl, A.: Ugeskr. Laeg. 1937, 1351.
 Evans, G.M. u. W.F. Gaisford: Lancet 1938 II, 14.
 Fluch, M. u. H. Leitingner: Fortschr. Ther. **18**, 21 (1942).
 Garvin, C.F.: J. amer. med. Assoc. **116**, 300 (1941).
 Göpfert, K.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **189**, 387 (1938).
 Grunke, W.: Med. Klin. 1941 II, 1226.
 Gsell, O.: Schweiz. med. Wschr. 1940 I, 342.
 Hegler, C.: in Domagk u. Hegler „Chemotherapie bakterieller Infektionen“, Leipzig 1944, klinischer Teil. Dtsch. med. Wschr. 1943 I, 390.
 Heubner, W.: Dtsch. med. Wschr. 1943 I, 385.
 Hobson, F.G. u. D.H.G. Mac Quaide: Lancet 1938 II, 1587.
 Kirsch, R. u. H. Nieckau: Med. Welt 1943, 163.
 Klee, Ph. u. H. Römer: Dtsch. med. Wschr. 1935 I, 253.
 Kuhn, R. u. K. Schwarz: Ber Chem. Ges. **74**, 1617 (1941).
 Löffler, W. u. R. Hegglin: Schweiz. med. Wschr. 1942 I, 7.
 Long, P.H. u. E.A. Bliss: J. of Chemother. **14**, 31 (1937).
 Marx, H.: Klin. Wschr. 1940 II, 1007.
 Meissner, W.: Med. Klin. 1937 I, 95.
 Panaitescu, G.E. u. J. Bruckner: Ther. Gegenw. **84**, 129 (1943).
 Reindel, W.: Münch. med. Wschr. 1939 II, 1115.
 Restorff, H.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **200**, 195 (1942).
 Riehm, K.: Med. Welt 1939 II, 1336.
 Roelsen, E.: Ugeskr. Laeg. 1943, 173.
 Sapinski, H.: Med. Klin. 1942 II, 1087.
 Scheller, E.: Med. Welt 1942 II, 1023.
 Schreus, H.Th.: Dtsch. med. Wschr. 1935 I, 255.
 Scioulounoff, F. u. R. Junet: Schweiz. med. Wschr. 1939, 981.
 Selbie, F.R.: Brit. J. exper. Path. **21**, 90 (1940).
 Stöcker, H.: Z. Hals- usw., Heilk. **48**, 326 (1942).
 Tréfouel, J. u. Mme. Tréfouel: C. r. Soc. Biol. **120**, 756 (1935).
 Vonkennel u. Kimmig: Klin. Wschr. 1941 I, 2.
 Wolff-Rosbach, J.: Dtsch. med. Wschr. 1943 I, 334.
 Wollny, H.: Med. Klin. 1943 I, 100.
 Woods, D.D.: Brit. J. exper. Path. **21**, 74 (1940).
 Wurm, K.: Dtsch. med. Wschr. 1940 I, 43 u. 102.

Lebenslauf.

Am 20. August 1921 wurde ich in Erzhausen, Kreis Darmstadt, geboren. Von Ostern 1927 bis Ostern 1931 besuchte ich die Volksschule zu Erzhausen, anschließend das Ludwig-Georgs-Gymnasium in Darmstadt, wo ich am 8. 3. 1939 das Maturitätsexamen bestand. Das 1. bis 4. Semester studierte ich an der Universität Frankfurt a. Main, das 5. (1. klinisches Semester) bis 9. Semester an der Universität Heidelberg und das 10. Semester an der Universität München. Die ärztliche Vorprüfung (Gesamtphysikum) bestand ich am 22. 3. 1941 an der Universität Frankfurt a. Main. und das Staatsexamen am 24. 4. 1945 an der Universität München.

Meine Universitätslehrer waren die Herren Professoren, bzw. Dozenten Dr. Hirt, Dr. Schreiber, Dr. Kiesselbach, Dr. Czerny, Dr. Borsche, Dr. Klement, Dr. Laibach, Dr. Giersberg, Dr. Verschuer, Dr. Daenzer, Dr. Jander, Dr. Külz, Dr. Wezler, Dr. Felix, Dr. Dirschel, Dr. Schade, Dr. Spamer, Dr. Thauer, (Frankfurt a. Main). — Dr. Schmincke, Dr. Siebeck, Dr. Wedler, Dr. Zenker, Dr. Wimpföfer, Dr. Rodenwaldt, Dr. Kommerell, Dr. Ewald, Dr. Oberdalloff, Dr. Eichholtz, Dr. Magerl, Dr. Arnold, Dr. Spang, Dr. Stodtmeister, Dr. Bauer, Dr. Vöge, Dr. Enkelking, Dr. Berendes, Dr. Runge, Dr. Duken, Dr. Schönfeld, Dr. Oehme, Dr. Dittmar, Dr. Velten, Dr. Adelberger, Dr. Seiffert, Dr. Vogel, Dr. Schneider, Dr. Roelke, Dr. Schmidhuber, Dr. Arnold, Dr. Riechert, Dr. Geißendörfer, Dr. Kindler, Dr. Pietrusky, (Heidelberg). — Dr. Kisskalt, (München).

Im Anschluß an die Approbation war ich 6 Monate auf der inneren Abteilung des „Hospitals 1004“ in Freising/Obb. unter Leitung eines Facharztes für innere Krankheiten als Stationsarzt tätig. Seit 1. 10. 1946 bin ich als Volontär-assistent im Krankenhaus Laubach beschäftigt.

Lebenslauf.

Am 20. August 1921 wurde ich in Erzhausen, Kreis Darmstadt, geboren. Von Ostern 1927 bis Ostern 1931 besuchte ich die Volksschule zu Erzhausen, anschließend das Ludwig-Georgs-Gymnasium in Darmstadt, wo ich am 8. 3. 1939 das Maturitätsexamen bestand. Das 1. bis 4. Semester studierte ich an der Universität Frankfurt a. Main, das 5. (1. klinisches Semester) bis 9. Semester an der Universität Heidelberg und das 10. Semester an der Universität München. Die ärztliche Vorprüfung (Gesamtphysikum) bestand ich am 22. 3. 1941 an der Universität Frankfurt a. Main. und das Staatsexamen am 24. 4. 1945 an der Universität München.

Meine Universitätslehrer waren die Herren Professoren, bzw. Dozenten Dr. Hirt, Dr. Schreiber, Dr. Kiesselbach, Dr. Czerny, Dr. Borsche, Dr. Klement, Dr. Laibach, Dr. Giersberg, Dr. Vershüer, Dr. Daenzer, Dr. Jander, Dr. Külz, Dr. Wezler, Dr. Felix, Dr. Dirschel, Dr. Schade, Dr. Spamer, Dr. Thauer, (Frankfurt a. Main). — Dr. Schmincke, Dr. Siebeck, Dr. Wedler, Dr. Zenker, Dr. Wimpföfer, Dr. Rodenwaldt, Dr. Kommerell, Dr. Ewald, Dr. Oberdalloff, Dr. Eichholtz, Dr. Magerl, Dr. Arnold, Dr. Spang, Dr. Stodtmeister, Dr. Bauer, Dr. Vöge, Dr. Enkelking, Dr. Berendes, Dr. Runge, Dr. Duken, Dr. Schönfeld, Dr. Oehme, Dr. Dittmar, Dr. Velten, Dr. Adelberger, Dr. Seiffert, Dr. Vogel, Dr. Schneider, Dr. Roelke, Dr. Schmidhuber, Dr. Arnold, Dr. Riechert, Dr. Geißendörfer, Dr. Kindler, Dr. Pietrusky, (Heidelberg). — Dr. Kisskalt, (München).

Im Anschluß an die Approbation war ich 6 Monate auf der inneren Abteilung des „Hospitals 1004“ in Freising/Obb. unter Leitung eines Facharztes für innere Krankheiten als Stationsarzt tätig. Seit 1. 10. 1946 bin ich als Volontärassistent im Krankenhaus Laubach beschäftigt.

